

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Interna



**ESTUDIO DE FASE II RANDOMIZADO DE DOS
NIVELES POSOLÓGICOS DE ACETATO DE
MEGESTROL VERSUS PLACEBO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ANOREXIA Y LA CAQUEXIA
EN PACIENTES CON CÁNCER LOCOREGIONAL
AVANZADO O METASTÁSICO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Antonio Casado Herráez

Bajo la dirección del doctor
Eduardo Díaz-Rubio García

Madrid, 2008

- **ISBN: 978-84-692-0097-1**

TESIS DOCTORAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

Año académico 2007-2008

Octubre de 2007

**Antonio Casado Herráez.
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario San Carlos.
Madrid**

DIRECTOR Y TUTOR

**Profesor Dr. Eduardo Díaz-Rubio García.
Jefe de Servicio y Catedrático de Oncología Médica.
Hospital Universitario San Carlos.
Madrid**

Codirectores de tesis: Prof. José Javier Sánchez Hernández y Prof. Cristina Fernández Pérez

El Prof. **Don Eduardo Díaz-Rubio García**, Catedrático de Oncología Médica por la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICO:

Que D. **ANTONIO CASADO HERRAEZ**, grado de licenciado en Medicina y Cirugía, que superó el Diploma de Estudios Avanzados, DEA, en Julio de 2001, ha realizado bajo la dirección del Prof. Eduardo Díaz-Rubio García, y con la codirección de los Prof. José Javier Sánchez y Cristina Fernández, el trabajo titulado

ESTUDIO DE FASE II RANDOMIZADO DE DOS NIVELES POSOLOGICOS DE ACETATO DE MEGESTROL VERSUS PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANOREXIA Y LA CAQUEXIA EN PACIENTES CON CANCER LOCOREGIONAL AVANZADO O METASTASICO,

para presentarlo como Tesis Doctoral y optar así al Grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Estudiado y examinado dicho trabajo, considero que reúne las condiciones necesarias para ser defendido en sesión pública ante el Tribunal que se le designe.

Y para que surta efecto donde corresponda, expido el presente certificado.

Madrid, 24 de Septiembre de 2007

Fdo. Prof. D. Eduardo Díaz-Rubio García

Dedicatoria:

A mi familia, y sobre todo a Esther, por sus continuos sacrificios.

Al Prof. E. Díaz-Rubio, un profundo agradecimiento por su inestimable dirección en este proyecto y su aliento y estímulo para llevar a cabo una vida académica con dedicación a la Docencia y a la Universidad.

Nota de agradecimiento

Este trabajo no hubiera sido nunca posible llevarlo a cabo sin la colaboración inestimable de todos aquellos enfermos que tomaron parte en el mismo, ni las enseñanzas de mis compañeros que trabajan en el Departamento dirigido por el Profesor Eduardo Díaz-Rubio, Servicio y Cátedra de Oncología Médica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. En este sentido, fueron decisivas las aportaciones muy en particular del Prof. Eduardo Díaz-Rubio, y también de los Doctores Miguel Martín Jiménez y José Luis González Larriba. Su experiencia en el diseño, metodología y ejecución de ensayos clínicos fue de una relevancia extraordinaria para poder llevar a cabo este proyecto. Ellos han contribuido no sólo al desarrollo de este trabajo, que fue muy relevante en el proceso de mi formación como Oncólogo Médico en el ámbito del ensayo clínico con medicamentos, sino a toda mi formación a lo largo de mi vida profesional.

Sin duda, mi profundo agradecimiento a los Doctores José Javier Sánchez y Cristina Fernández; sin su ayuda, dada su extraordinaria capacidad técnica en el tratamiento de los datos e interpretación en la perspectiva clínica de los mismos, además de su calidad humana, el análisis de este estudio hubiera sido mucho más difícil.

También quisiera agradecer el apoyo brindado por Bristol Myers Squibb y su excelente equipo profesional, en especial al Dr. Pedro Santabábara, a los Dres. E. Ródenas, Dolores Benito y Eva López y, sobre todo, a Antonia Ríos, monitora del ensayo, por su especial dedicación, meticulosidad y profesionalidad en la recogida de datos.

Mi mayor agradecimiento también para los Doctores Santiago Peláez y Ángel Lacave, del Hospital Central de Asturias, y a los Doctores María del Rosario González y Enrique Aranda, del Hospital Reina Sofía de Córdoba, por su inestimable ayuda para la culminación de este estudio.

Quisiera agradecer también los comentarios expertos, aportaciones y sugerencias del Prof. Juan V. Beneit, Director de la Escuela Universitaria de Enfermería de La Universidad Complutense de Madrid, en la redacción y estructura de esta tesis doctoral.

Por último, no quisiera olvidar a la propia institución, el Hospital Universitario San Carlos de Madrid, con todos sus servicios, en especial los Departamentos de Epidemiología, Análisis Clínicos, Radiodiagnóstico y Anatomía Patológica, así como el personal de Enfermería y el resto de las personas y departamentos que componen esta gran institución. Para todos ellos, mi agradecimiento.

Índice

Índice general	Página
INTRODUCCIÓN	1
Significado clínico e implicaciones pronósticas del síndrome de anorexia-caquexia.....	3
Definición del síndrome de anorexia-caquexia en cáncer.....	4
PATOFISIOLOGIA DE LA CAQUEXIA	6
Anormalidades bioquímicas y metabólicas en la caquexia tumoral	6
Avances recientes en el conocimiento bioquímico de la anorexia y caquexia. Mediadores en la caquexia tumoral.....	12
Citoquinas.....	13
Catabolismo proteico.....	14
Papel de la leptina en la anorexia-caquexia.....	18
Ghrelin.....	19
Colecistoquinina.....	19
Modelo de la anorexia-caquexia basado en la regulación de hormonas y neuropéptidos.....	19
IMPLICACIONES PSICO-SOCIALES EN LA ANOREXIA-CAQUEXIA TUMORAL	23
ACETATO DE MEGESTROL	25

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	28
MATERIAL Y METODOS	31
Criterios de evaluación de eficacia.....	35
Evaluación de la tolerancia.....	35
Criterios para retirar un paciente del estudio.....	35
Proceso de randomización.....	35
Tratamiento.....	36
Duración del tratamiento.....	36
Inventario de las unidades de tratamiento.....	36
Parámetros clínicos y de laboratorio.....	37
Evaluación de seguimiento.....	49
Ingesta calórica.....	49
Análisis estadístico.....	49
RESULTADOS	51
Duración del tratamiento.....	63
Ingesta calórica.....	66
Apetito, peso y otras características clínicas y de laboratorio.....	69

Análisis del estudio de calidad de vida.....	74
Análisis estadísticos estratificados de regresión multivariante.....	84
Edema.....	84
Toxicidad.....	86
DISCUSIÓN.....	87
El problema de la dosis idónea de acetato de megestrol en la anorexia-caquexia en cáncer.....	94
Poblaciones estudiadas, duración del tratamiento y pérdida de pacientes.....	96
Calidad de vida.....	99
Acetato de megestrol en el tratamiento de la anorexia-caquexia y supervivencia.....	101
Toxicidad.....	102
Duración óptima del tratamiento con acetato de megestrol, momento de inicio del tratamiento y nuevas formulaciones.....	103
Investigación translacional en anorexia-caquexia.....	104
Otros enfoques farmacológicos del tratamiento de la anorexia caquexia. Comparación con acetato de megestrol.....	105
*Estimulantes del apetito	105
*Agentes anticatabólicos.....	108
*Agentes con actividad anticitoquina.....	109

*Agentes procinéticos.....	113
*Agentes anabolizantes.....	114
*Agentes misceláneos.....	114
 CONCLUSIONES	 122
 BIBLIOGRAFÍA	 125

ÍNDICE DE TABLAS

-Tabla 1. Características de la inanición frente a las de la caquexia del cáncer.....	5
-Tabla 2. Anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas en la caquexia del cáncer.....	6
-Tabla 3. Evaluación del “performance status” o estado general.....	34
-Tabla 4. Evaluación del edema. Escala categórica.....	38
-Tabla 5. Escalas lineales analógicas de calidad de vida (LASA).....	38
-Tabla 6. Determinación de la constitución corporal.....	42
-Tabla 7. Tabla de referencia de alturas y pesos.....	43
-Tabla 8. Valoración del apetito. Escala categórica.....	43
-Tabla 9. Parámetros nutricionales. Factores que modifican la ingesta y la eliminación de los alimentos. Para rellenar por el paciente.....	44
-Tabla 10. Formulario de muestra para la ingesta de alimentos. Ejemplo.....	45
-Tabla 11. Formulario de muestra para la ingesta de alimentos. Para rellenar por el paciente.....	47
-Tabla 12. Elegibilidad.....	53
-Tabla 13. Distribución de cada tipo de tumor por grupo de tratamiento.....	54
-Tabla 14. Características de los pacientes a la entrada del estudio.....	55

-Tabla 14 a. Características de los pacientes a la entrada del estudio.....	56
-Tabla 14 b. Características de los pacientes a la entrada del estudio.....	57
- Tabla 15. Ingestión diaria de calorías a la entrada en el estudio.....	58
-Tabla 16. Otras características clínicas, procesos patológicos concomitantes y tratamiento oncológico previo a la entrada en el estudio.....	58
-Tabla 16 a. Otras características a la entrada en el estudio.....	59
-Tabla 16 b. Otras características a la entrada en el estudio.....	60
-Tabla 17. Enfermedades previas y anormalidades en el examen físico a la entrada en el estudio.....	61
-Tabla 17 a. Enfermedades previas y anormalidades en el examen físico a la entrada en el estudio.....	62
-Tabla 18. Tratamientos oncológicos durante el estudio.....	64
-Tabla 19. Otros fármacos administrados a la entrada en el estudio.....	65
-Tabla 19 a. Otros fármacos administrados a la entrada en el estudio.....	66
-Tabla 20. Factores relacionados con la ingesta e ingestión diaria de calorías a la entrada en el estudio.....	67
-Tabla 21. Evolución de la ingesta de calorías durante el estudio.....	68
-Tabla 22. Evolución del peso (absoluto) durante el estudio.....	71

-Tabla 23. Edema (basal). Cifras absolutas y distribución por grupos terapéuticos.....	85
-Tabla 24. Evolución del edema durante el estudio.....	85
-Tabla 25. Incremento del edema durante el período de tratamiento según los grupos terapéuticos.....	86
-Tabla 26. Acetato de megestrol (AM) frente a placebo.....	91
-Tabla 26 a. Acetato de megestrol frente a placebo.....	92
-Tabla 27. Características de los estudios que han comparado diferentes dosis de acetato de megestrol en la anorexia caquexia del cáncer.....	93
-Tabla 27 a. Características de los estudios que han comparado diferentes dosis de acetato de megestrol en la anorexia del cáncer.....	94
-Tabla 28. Posibles tratamientos (combinados o como agentes únicos) para la anorexia/caquexia para evaluar en ensayos clínicos futuros.....	120

ÍNDICE DE FIGURAS

-Figura 1. Interacciones metabólicas entre el tumor y el huésped.....	9
-Figura 2. Diagrama de la patofisiología de la caquexia en cáncer.....	17
-Figura 3. Modelo simplificado del circuito hipotalámico neuropeptídico en la anorexia-caquexia asociada a cáncer.....	22
-Figura 4. Localización del tumor primario.....	53
-Figura 5. Estadio de los tumores.....	54
-Figura 6. Factores que afectan a la ingesta.....	67
-Figura 7. Ingesta calórica durante el estudio.....	68
-Figura 8. Grado de apetito (escala categórica).....	70
-Figura 9. Modificación del peso absoluto durante el estudio.....	71
-Figura 10. Cambio en el peso como % peso inicial (relativo).....	72
-Figura 11. Evolución del estado general durante el estudio. Índice Karnofsky.....	73
-Figura 12. Escala LASA. ¿En qué medida está usted capacitado para hacer las cosas que le gustan?.....	75
-Figura 13. Escala LASA. ¿Cuánta fortaleza tiene usted?.....	76
-Figura 14. Escala LASA. Estado general (índice Karnofsky).....	77
-Figura 15. Escala LASA. ¿Cuánto está disfrutando de la vida?.....	78

-Figura 16. Escala LASA. ¿Se cansa con facilidad?.....	79
-Figura 17. Escala LASA. ¿Es usted capaz de cuidar de sus necesidades personales?.....	80
-Figura 18. Escala LASA. ¿Es usted capaz de andar o moverse por su habitación o casa?.....	81
-Figura 19. Escala LASA. ¿Cuánto apetito tiene?.....	82
-Figura 20. Escala LASA ¿Tiene náuseas?.....	83
-Figura 21. Diferentes tipos y porcentajes de cáncer incluidos en los estudios de anorexia y caquexia comparado con el presente estudio.....	98

Abreviaturas

AIS: “anemia inducing substance”, substancia inductora de anemia.

AMPK: “Adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase”, proteína quinasa adenosina 5'-monofosfato activada.

BAT: “Brown adipose tissue”, grasa parda.

BCAA: “Branched-chain amino acids”, cadenas ramificadas de aminoácidos.

BIA: “bioimpedance analysis”, análisis de bio-impedancia

CART: “cocaine and amphetamine related transcript”, transcrito relacionado con la cocaína y anfetamina.

CCK-A: “cholecystokinin A receptor”, receptor CCK-A.

CNTF: “ciliary neurotrophic factor”, factor ciliar neurotrópico.

CONSORT: “Consolidated Standards of Reporting Trials”, estándar establecido de la comunicación de ensayos.

CRF: “corticotropin-releasing factor”, factor estimulante de corticotropina.

DEXA: “dual energy X-ray absorptiometry”, absorciometría por rayos X de energía dual.

ECOG: “Eastern Cooperative Oncology Group performance status”, estado general según el Grupo Cooperativo Oncológico del Este Americano.

EORTC QLQ-C30: cuestionario de calidad de vida de la EORTC-C30 (EORTC: Organización Europea para la investigación y Tratamiento del Cáncer).

EPA: “eicosapentaenoic acid”, ácido eicosapentaenoico.

FAACT: “functional assessment of anorexia/caquexia questionnaire”, cuestionario para la evaluación funcional de la anorexia y caquexia.

FLIC: “Functional living index cancer”, índice de vida funcional en cáncer.

GLP-1: “glucagon-like peptide-1”, péptido 1 similar a glucagon.

Hi: Altas dosis de acetato de megestrol, 960 mg.

IGF: “insulin growth factor”, factor de crecimiento de la insulina

IK: índice Karnofsky de estimación del estado general.

IKKbeta: “inhibitor of NFkB, Ikb kinase-beta”, inhibidor de la NFkB

ILGF-1: “insuline-like growth factor 1”, factor de crecimiento similar a la insulina 1.

LBM: “lean body mass”, masa magra corporal.

LMF: “lipid mobilizing factor”, factor movilizador de lípidos

Lo: bajas dosis de acetato de megestrol, 480 mg.

MAFbx: “muscle atrophy F box”, box F de atrofia muscular

MCH: “melanin concentrating hormone”, hormona concentradora de melanina.

MC-4: “melanocortin MC-4 receptors”, receptores MC-4 de melanocortina.

MuRF1: “muscle RING finger 1”, “finger” 1 de anillo muscular.

MyoD: “myocyte regulatory factor D”, factor D regulador de miocitos.

NCCTG: “North Central Cancer Treatment Group”, Grupo de tratamiento del Cáncer del Centro y Norte Americano.

NF-kB: “nuclear factor kB”, factor nuclear kappa B

NPY: “neuropeptide Y”, neuropéptido Y.

PCI: peso corporal ideal.

PCP: peso corporal previo al comienzo del descenso ponderal no intencional.

PIF: “proteolysis-inducing factor”, factor inductor de la proteólisis.

PI3K: “phosphatidylinositol 3-kinase”, quinasa 3-fosfatidilinositol

PI: placebo.

REE: “Resting energy expenditure”, gasto energético en reposo.

TBW: “total body water”, agua corporal total.

TIQ: “Therapy impact Questionnaire”, cuestionario de impacto de la terapia.

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa.

VAS: “Visual analogical self reported scale”, escala analógica visual.

UCP 1, 2 y 3: “mitochondrial uncoupling proteins”, proteínas desacopladoras mitocondriales.

Urocortin: “CRF -related peptide”, Urocortin, péptido relacionado con CRF.

Introducción

INTRODUCCION

La anorexia y la caquexia son un complejo desorden metabólico que se observa en cerca del 50% de los enfermos oncológicos. El término caquexia proviene de las palabras griegas “kakos”, que significa mal (a/o), y “hexis”, que significa condición. La etiología de la caquexia no se conoce bien, pero se considera que tiene múltiples causas, es decir, es multifactorial, y es más común en niños y ancianos. La caquexia llega a ser más pronunciada a medida que la enfermedad tumoral progresa. A esta situación contribuyen no sólo los efectos locales del cáncer, como la compresión de órganos o la obstrucción intestinal, sino también los efectos sistémicos de la enfermedad tumoral, campo en cuyo conocimiento se ha avanzado considerablemente en los últimos años. A través de la síntesis y secreción de ciertas sustancias, las neoplasias pueden suprimir el apetito por acción central, aumentar el índice del metabolismo basal, o alterar la utilización de substratos. También contribuyen los efectos locales y sistémicos del tratamiento del cáncer. En particular, la quimioterapia, puede conducir a una falta de apetito. En ocasiones, los efectos secundarios de fármacos utilizados para tratar síntomas como el dolor, o las náuseas y vómitos, contribuyen al incremento de la pérdida de apetito. La reducción de la ingesta es una manifestación común del cáncer, que se presenta en un 15-40% de los pacientes al diagnóstico y está presente hasta en un 80% de los enfermos con cáncer avanzado (1). La anorexia puede resultar de factores como el dolor, la depresión o la ansiedad (2). También las alteraciones en la sensación del gusto y en la percepción del olor, junto con la aversión a la comida, contribuyen a la pérdida de apetito (3, 4). En estudios recientes, las alteraciones severas de los receptores sensoriales, en aspectos como persistente mal gusto en la boca, distorsiones en el gusto e incremento de sensibilidad a los olores, se acompañan de una ingesta energética menor, de mayor tasa de pérdida de peso y menores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida que en aquellos enfermos donde las alteraciones neurosensoriales son leves o muy moderadas (5).

Mientras que los enfermos con tumores hematológicos y cáncer de mama pierden peso con poca frecuencia, muchos otros tumores sólidos se acompañan de una frecuencia alta de anorexia/caquexia. En el momento del diagnóstico, cerca de un 80% de los pacientes con tumores gastrointestinales del tracto digestivo alto y un 60% de pacientes con cáncer de pulmón han experimentado una pérdida de peso marcada (6).

Significado clínico e implicaciones pronósticas del síndrome de anorexia-caquexia.

Se estima que el síndrome caquético o de anorexia-caquexia contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad de los enfermos con cáncer. En una serie antigua de 400 autopsias, el estado caquético se relaciono directamente con el 22% de los fallecimientos de cáncer, y contribuyó a la muerte en muchos otros pacientes (7). En estudios más recientes, se estima que un tercio de las muertes por cáncer resultan del estado caquético más que de la carga tumoral en sí misma (8). Los enfermos con cáncer que han perdido de manera involuntaria un 5% de su peso habitual, tienen una mediana de supervivencia más corta que los enfermos con peso estable (1). Tamburini, en un estudio sobre una cohorte de 100 pacientes con cáncer, encontró que las puntuaciones bajas de apetito se asociaron con medianas de supervivencia más bajas (9). En un estudio sobre 1115 enfermos con cáncer de colon y de pulmón, el Grupo de Tratamiento del Cáncer del Norte y Centro Americano (NCCTG) se observó que las cuestiones de calidad de vida que detectaron un apetito pobre fueron capaces de predecir un fallecimiento precoz mejor que otras cuestiones sobre la calidad de vida centradas en otros síntomas (10). Estas investigaciones han demostrado que la pérdida de peso predice un fallecimiento precoz independientemente de una variedad de otros factores, que incluyen el estado general y la carga tumoral.

Desde un punto de vista pronóstico, el empeoramiento nutricional guarda relación con la respuesta al tratamiento, y puede estar directamente

relacionado con la severidad de la toxicidad por la terapia (1, 11). En una revisión retrospectiva sobre 1555 pacientes que recibían quimioterapia por enfermedades gastrointestinales malignas, los enfermos que presentaban pérdida de peso recibieron menos dosis de quimioterápicos inicialmente, pero desarrollaron toxicidad con más frecuencia y con más severidad que el resto de los pacientes. Como promedio, estos enfermos recibieron 1 mes de tratamiento menos y la pérdida de peso correlacionó con una menor supervivencia libre de fracaso terapéutico y una menor supervivencia global (12). Es posible aumentar la ingesta calórica con procedimientos de nutrición enteral y parenteral, pero estos métodos son problemáticos, caros y poco cómodos, aunque tienen sus indicaciones específicas en el soporte nutricional del paciente oncológico. Estos pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados. Los ensayos randomizados no han demostrado un beneficio neto en los resultados terapéuticos cuando se ha administrado hiperalimentación junto con tratamiento antitumoral estándar (13, 14) y su beneficio en el bienestar de los enfermos o en la supervivencia han sido en el mejor de los casos marginales (15).

Definición del síndrome de anorexia-caquexia en cáncer.

Una reversión simple y no tóxica, médica, de la anorexia y caquexia podría ser de gran valor en el tratamiento sintomático y de soporte en el paciente con cáncer, y podría suplementar la eficacia de otros medios terapéuticos. Una definición de consenso de la caquexia tumoral facilitaría los criterios de inclusión en los ensayos clínicos, ayudaría en la definición de los objetivos de los estudios y facilitaría las comparaciones entre las diferentes intervenciones terapéuticas. Sin embargo, en una reunión de un grupo de trabajo para tratar sobre ensayos clínicos para el tratamiento de la caquexia y selección de objetivos apropiados que se celebró en 1997 no se alcanzó un acuerdo en la definición de caquexia y en la evaluación y tratamiento de los enfermos con caquexia (16). Un mejor conocimiento de la patogénesis del síndrome probablemente facilitaría el consenso, pero el conocimiento actual es incompleto. A pesar de ello, algunos autores ofrecen una definición clínica

concisa: un síndrome de desgaste que incluye pérdida de tejido muscular y grasa causado directamente por factores tumorales, o causado indirectamente por una respuesta aberrante del huésped a la presencia del tumor (17). Sin embargo, la falta de una respuesta al uso de suplementos nutricionales distingue la caquexia de la simple inanición. En la clínica, la caquexia se suele diagnosticar cuando un paciente con cáncer avanzado muestra aspectos de pérdida de peso no voluntaria, pérdida muscular, anorexia, saciedad precoz, funciones físicas reducidas, astenia, anemia y edema. La pérdida de peso asociada al cáncer, al contrario de la que se observa en la inanición, surge de la pérdida de similares cantidades de músculo y grasa y se caracteriza por el aumento del catabolismo del músculo esquelético y el descenso de la síntesis de proteínas (18). En la [tabla 1](#) se recogen las diferencias entre la inanición y la caquexia del cáncer.

Tabla 1. Características de la inanición frente a las de la caquexia del cáncer.

Inanición	Caquexia del cáncer
Movilización de la grasa, respeto del músculo esquelético	Movilización similar de la grasa y músculo esquelético
Descenso de la tasa de metabolismo basal	Metabolismo basal normal o aumentado
Atrofia hepática	Incremento del tamaño del hígado
Lipoproteína-lipasa normal	Descenso de la lipoproteína-lipasa
Reducción del recambio (“turnover”) de la glucosa	Recambio de la glucosa aumentado o normal y aumento de la actividad del ciclo de Cori.
Descenso de la escisión de proteínas	Aumento de la escisión de proteínas e incremento de la síntesis de proteínas de fase aguda.

Tomado y adaptado de Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. J Clin Oncol 1994; 12: 213-225.

Aunque la **etiología** del síndrome caquético en el cáncer no es bien conocida, se considera que es el resultado de una compleja interacción entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico (citoquinas) del huésped y de productos derivados de los tumores. Aparte del cáncer, la caquexia puede ser también un aspecto significativo de otras enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, estadios avanzados de la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad crónica hepática.

PATOFISIOLOGIA DE LA CAQUEXIA

El estudio del síndrome caquético en cáncer se sitúa en la interfase del estudio de la fisiología corporal y la biología molecular. La pérdida de peso es con frecuencia sinónimo a caquexia y sugiere un desbalance entre la demanda de energía y los aportes energéticos. A pesar de una ingesta normal, los enfermos con cáncer pueden perder peso, lo que sugiere que los requerimientos de energía en reposo pueden estar aumentados. La pérdida marcada de masa magra corporal ("lean body mass", LBM)/masa proteica visceral, sobre todo del músculo esquelético, es característico de la caquexia (19).

Anormalidades bioquímicas y metabólicas en la caquexia tumoral

Se ha establecido que las enfermedades tumorales inducen alteraciones metabólicas en el huésped. Las más importantes se resumen en la [tabla 2](#).

Tabla 2. Anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas en la caquexia del cáncer (*).

Alteraciones metabólicas generales

- Aumento del gasto energético en reposo (“resting energy expenditure”, REE)
- Aumento de la actividad simpática
- Incremento en el sistema nervioso central de triptofano y serotonina
- Incremento de IL-1, IL-6, TNF-alfa, IFN-gamma, LIF (Leukemic inhibitory factor), LMF (“Lipid mobilizing factor”), PIF (“proteolysis inducing factor”), CNTF (“ciliary neurotropic factor”), AIS (“anemia inducing factor”) y NFkB (“nuclear factor kB”)

Carbohidratos

- * Intolerancia a la glucosa
- * Aumento de gluconeogénesis hepática
- * Aumento de la actividad del ciclo de Cori
- * Descenso de la captación de la glucosa por el músculo esquelético
- * Resistencia a la insulina

Lípidos

- * Hiperlipidemia
- * Incremento de la lipólisis
- * Metabolismo de lipoproteínas anormal
- * Descenso de las reservas lipídicas de todo el organismo
- * Reducción de la leptina
- * Reducción de la actividad lipoproteína lipasa
- * Apoptosis de adipocitos

Proteínas

- * Incremento del recambio (“turnover”) de las proteínas de todo el organismo
- * Incremento de la síntesis de proteínas hepáticas, proteínas de fase aguda (reactantes de fase aguda)

- * Incremento del catabolismo musculoesquelético.
- * Incremento del metabolismo miofibrilar mediado por proteosoma-ubiquitina
- * Aumento de la actividad calpain y de caspasa
- * Apoptosis de los miocitos
- * Albúmina sérica disminuida
- * Reducción de la glutamina sérica

(*) Adaptado de Argiles M, et al. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17:477-498 y Mellar P. Davis. New Drugs for the anorexia-cachexia syndrome. *Current Oncology Reports* 2002; 4:264-274

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el **incremento del gasto energético basal** en la caquexia. Aunque el músculo esquelético es la localización más importante en la termogénesis en el adulto, el tejido adiposo pardo o grasa parda ("brown adipose tissue", BAT) es también importante en la caquexia. Durante los estados caquéticos se ha observado un incremento en BAT en humanos y animales, lo que podría ser un factor que contribuiría a un descenso en la eficiencia de energía en la caquexia en cáncer. Se ha observado también que el incremento en el gasto energético en reposo correlaciona con la proteína C reactiva y un incremento en la actividad simpática. El incremento de los gastos energéticos en los enfermos con cáncer en parte se debe a un aumento de la actividad simpática, la cual tiene un efecto cronotrópico e inotrópico cardíaco y estimula el catabolismo de la grasa parda, con un aumento en la termogénesis (20).

Otro mecanismo que podría contribuir al gasto de energía es la actividad del ciclo de Cori, en el que se recicla el lactato entre el tumor y el huésped (Figura 1).

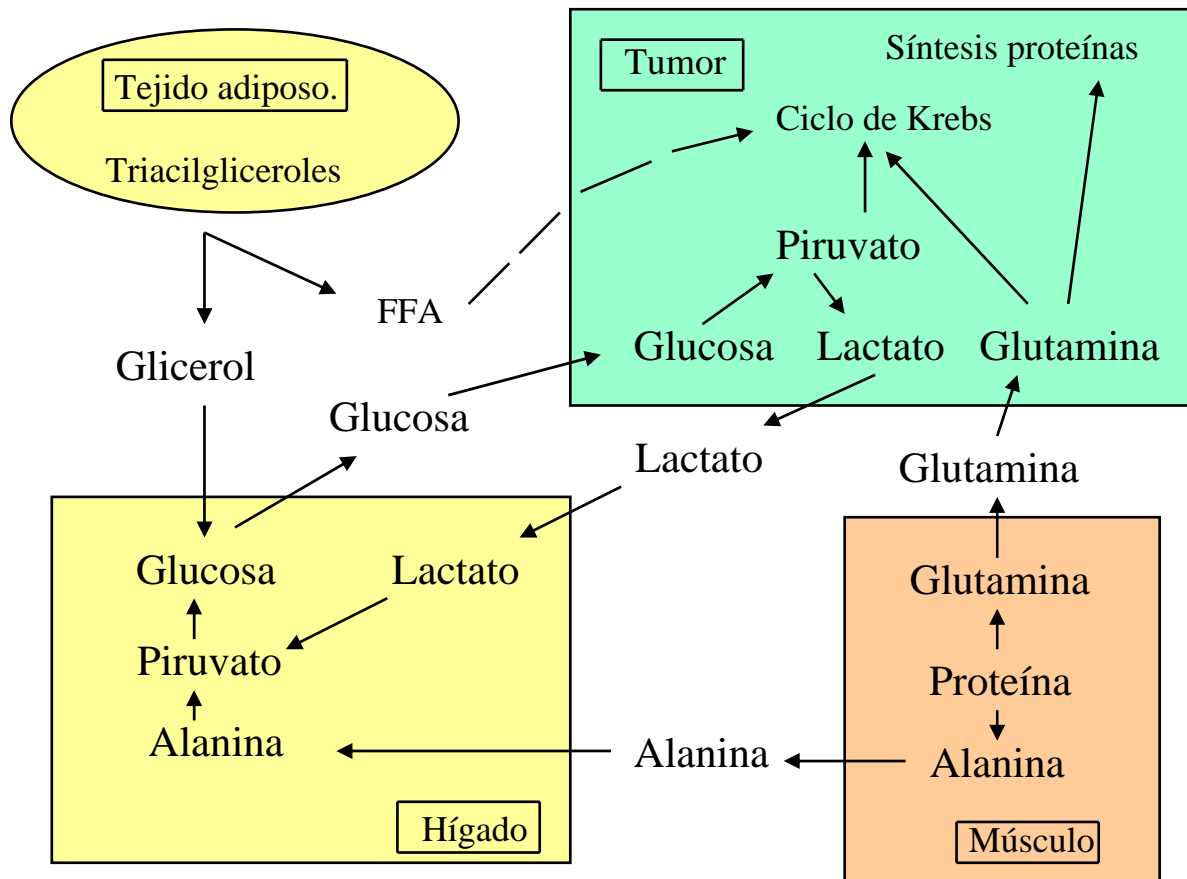


Figura 1. Interacciones metabólicas entre el tumor y el huésped. Las tres principales alteraciones metabólicas asociadas con la caquexia tumoral son: reciclado del lactato, movilización de lípidos y lipólisis y aumento de la degradación proteica. FFA: ácidos grasos libres.

Tomado de Argiles M, et al. The metabolic basis of cancer cachexia. Med Res Rev 1997; 17:477-498.

Este **proceso neoglucogénico** consume energía; se utilizan 6 moléculas de ATP por ciclo (glucosa a lactato, lactato a glucosa) (21). Un aspecto importante es el incremento de la producción de glucosa por el hígado, con el objeto de satisfacer las necesidades metabólicas del huésped y del tumor, ya que la glucosa es la principal fuente energética del tumor. La tumoración consume abundantes cantidades de glucosa, incluso en condiciones aerobias, produciendo importantes cantidades de lactato en la circulación, que de nuevo se sirve para la síntesis de glucosa en el hígado

(ciclo de Cori anteriormente mencionado), estimándose en un gasto de 300 Kcal. por día debido a esta acción metabólica adicional (22). Además del incremento de la síntesis de glucosa a partir de lactato, también hay un aumento de glucosa a partir de glicerol y alanina, lo que significa que existe una tasa acelerada de proteólisis y lipólisis con el objeto de mantener un alto nivel de síntesis de glucosa. También se ha observado una respuesta anormal de la insulina en la caquexia. Los pacientes con cáncer habitualmente muestran resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y en el hígado (23). Estas características recuerdan las condiciones metabólicas de la diabetes tipo II. Glicksman y Rawson demostraron que aproximadamente el 37% de todos los pacientes con cáncer experimentan intolerancia diabética a la glucosa (24).

La **pérdida de tejido graso** contribuye a una buena parte de la pérdida de peso observada en la caquexia y la movilización de ácidos grasos con frecuencia ocurre antes de la pérdida de peso. Debido al aumento de la actividad lipolítica, se observa aumento del glicerol y de ácidos grasos en la circulación. El glicerol es captado en el hígado donde es utilizado como sustrato para la gluconeogénesis, mientras que los ácidos grasos son usados por otros tejidos como una alternativa a la glucosa (23). El incremento en la movilización del tejido graso se piensa que está relacionado con un compuesto producido por el tumor conocido como factor movilizador de lípidos o LMF ("lipid mobilizing factor"). LMF causa una pérdida específica de tejido graso junto con un descenso de los niveles de leptina, una hormona secretada por los adipocitos (25). Además, LMF produce un incremento en los niveles de las proteínas UCP 1, 2 y 3 (proteínas desacopladoras mitocondriales, "mitochondrial uncoupling proteins", involucradas en el metabolismo energético) en la grasa parda y de UCP-2 en el músculo esquelético. Estos cambios contribuyen al incremento del gasto energético.

Otros mecanismos que pueden explicar la pérdida acelerada de tejido graso en la caquexia tumoral es la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), responsable de la escisión de los triacilgliceroles en

glicerol y ácidos grasos (26). La hiperlipidemia se observa en la clínica, debido a un aumento de los triacilgliceroles y en el colesterol. La hipertrigliceridemia surge del resultado del descenso de la actividad de la LPL. La hipercolesterolemia, que se observa en animales con tumores y en humanos con cáncer puede deberse a la falta de regulación o control “feed-back” en las células tumorales de la enzima HMG-CoA reductasa, la enzima clave en la biosíntesis de colesterol (23).

El **músculo esquelético**, que supone cerca del 50% de las proteínas de toda la masa corporal, se ve afectado de manera importante en la caquexia. Aún se debate si el balance nitrogenado negativo asociado con la caquexia se debe principalmente a una disminución de la síntesis o un aumento de la degradación o a ambos procesos. Al contrario de lo que ocurre en la inanición, donde la degradación de proteínas progresivamente desciende a lo largo del tiempo con objeto de mantener el balance nitrogenado y conservar la masa magra corporal, en la caquexia existe una incapacidad de respetar el balance nitrogenado en presencia de una ingesta reducida, lo que conduce a una depleción de proteínas vitales para el huésped, tanto esqueléticas como funcionales (23). Esta depleción podría comprometer el sistema inmune y potencialmente reducir la tasa de supervivencia (27). Aunque la síntesis de proteínas puede estar disminuida en el músculo de los pacientes con cáncer, la síntesis de proteínas de fase aguda está aumentada en el hígado, lo que causa un descenso en la síntesis de albúmina que puede llevar a una hipoalbuminemia (28). Un factor conocido como el factor inductor de proteólisis (“proteolisis-inducing factor”, PIF), una glucoproteína sulfatada de un peso molecular de 24kD de origen tumoral (29), está con frecuencia presente en los pacientes con cáncer que pierden peso y podría ser uno de los mediadores de la pérdida muscular actuando a través de la vía ubiquitina-proteosoma dependiente de ATP (19). La vía de la ubiquitina-proteosoma dependiente de ATP es la vía más importante en la pérdida de músculo esquelético en modelos experimentales animales y humanos (30, 31). El PIF se ha identificado en la orina de los pacientes caquéticos y los niveles circulantes correlacionan con la magnitud de la pérdida de peso (32,

33). La producción de PIF parece estar asociada específicamente a la anorexia cancerosa, pero no en otras condiciones en las que se pierde peso, como en los quemados, politraumatizados o catabolismo asociado a cirugía y sepsis.

Además, en la anorexia-caquexia se han observado concentraciones más bajas de factores anabolizantes, tales como la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) o las hormonas tiroideas, y un incremento en la actividad de varios agentes catabólicos, tales como el glucagón, cortisol, citoquinas proinflamatorias que contribuirían al síndrome de desgaste metabólico (28).

Avances recientes en el conocimiento bioquímico del síndrome de anorexia-caquexia en cáncer. Mediadores de la caquexia.

De acuerdo con los datos de diferentes estudios experimentales, varios mediadores circulantes, principalmente citoquinas, secretadas por el tumor o el huésped, están involucrados en el síndrome caquético. Un grupo de moléculas que tendrían un papel importante en estas alteraciones serían el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la clase de moléculas conocidas como citoquinas, que son proteínas secretadas por macrófagos, monocitos y linfocitos en respuesta a los traumatismos, sepsis o enfermedad tumoral (34), interleuquinas, como la interleuquina 1 (IL-1), la IL-6, el factor inhibidor de la leucemia ("leukemia inhibitory factor", LIF) o el factor ciliar neurotrópico, (CNTF, "ciliary neurotrophic factor"), neuropéptidos, como el neuropéptido Y (NPY) (2, 35), y hormonas como la leptina, además de otras moléculas no bien caracterizadas por ahora, llamadas caquectinas, que afectan al metabolismo celular. Diversas citoquinas, neuropéptidos, neurotransmisores, hormonas circulantes y factores derivados del tumor han sido considerados candidatos responsables de este problema (3, 35, 36), así como otros productos tumorales que inducen profunda lipólisis y degradación de proteínas (38, 39).

Citoquinas

La regulación al alza de las citoquinas en el hipotálamo está implicada en el desarrollo de la anorexia. La IL-1B actúa en concierto con elevados niveles de serotonina derivados del triptófano que es vertido a la circulación por la proteólisis. Las citoquinas también actúan a través de mediadores secundarios en el sistema nervioso central, como las prostaglandinas y el óxido nítrico (39). La regulación al alza de las citoquinas centrales pueden ser también responsables de la depresión, ansiedad y delirio que pueden acompañar a los enfermos con cáncer avanzado.

Una posible interacción endógena citoquina-peptidos relevante en el síndrome de la anorexia-caquexia incluye el factor estimulante de la corticotropina (CRF, "corticotropin-releasing factor"). Las citoquinas proinflamatorias inducen la liberación de CRF, un potente factor anorexígeno (2). CRF, de 41 aminoácidos, es un mediador de la respuesta endocrina, autonómica e inmunológica al estrés, y se ha sugerido que la activación del sistema CRF induce respuestas asociadas al estrés, incluyendo la anorexia y la ansiedad (40). Dos subtipos del receptor para CRF, el CRF1 y CRF2, se han identificado y clonado. Urocortin, un péptido endógeno relacionado con CRF ("CRF-related peptide"), que tiene mucha más afinidad por el CRF2 que por el CRF1, induce un efecto anorexígeno más potente tras su administración central (41). Antagonistas selectivos de CRF2 revierten o atenúan los efectos de urocortin sobre la ingesta de comida y el peso corporal. Muchas citoquinas como la IL-1, IL-2, IL-6 y TNF-alfa estimulan la expresión de CRF en el hipotálamo y/o su secreción. Las citoquinas inducen la secreción de glucocorticoides a través de la activación del sistema CRF y el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal, y los glucocorticoides limitan la producción de citoquinas a través de un mecanismo feed-back negativo (2).

Diferentes enfoques experimentales han demostrado que las citoquinas pueden inducir pérdida de peso. La administración crónica de citoquinas, como TNF alfa, IL-6 o IL-1, bien combinadas o en administración como agente

único, son capaces de reducir la ingesta y reproducir los diferentes aspectos del síndrome de anorexia-caquexia (37, 21). Se han encontrado niveles elevados de IL-1, IL-6 y TNF-alfa en enfermos con cáncer, y su concentración podría correlacionar con la progresión tumoral (42). En particular, se ha identificado la sobreexpresión del TNF-alfa como una de las moléculas clave en la anorexia-caquexia en investigación con roedores (43). El TNF-alfa parece además, influir sobre varias anomalías presentes en la caquexia, como en la pérdida de tejido adiposo y muscular, resistencia a la insulina, aumento de la termogénesis y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y proteínas (23, 25). Se ha podido demostrar que la neutralización específica de algunas citoquinas puede aliviar la anorexia y caquexia en modelos animales (37, 44). La inhibición de la enzima LPL podría estar mediada por los efectos de varias citoquinas tales como el TNF alfa, IL-6, Interferón-gamma y el factor inhibidor de la leucemia (LIF).

Catabolismo proteico

Como se ha comentado en el apartado anterior, el **proceso catabólico del músculo esquelético** se caracteriza por la activación de la degradación de proteínas, derivado en particular de la vía proteolítica ATP dependiente ubiquitina/proteosoma. En esta vía, los substratos proteicos son conjugados con una cadena poliubiquitina, la cual permite que los substratos proteicos sean reconocidos para la degradación por el proteosoma, un complejo multisubunidad que contiene un rango de enzimas proteolíticas (45). Se han identificado dos genes marcadores de atrofia, que pueden ser regulados al alza con rapidez en múltiples modelos de atrofia muscular in vivo (46). Estos genes, conocidos como MAFbx (“muscle atrophy F box”, también conocido como atrogin-1, y el MuRF1 (“muscle RING finger 1”), ambos codifican ligasas ubiquitina, cuya función es conjugar la ubiquitina a los substratos de proteínas para propósitos de degradación.

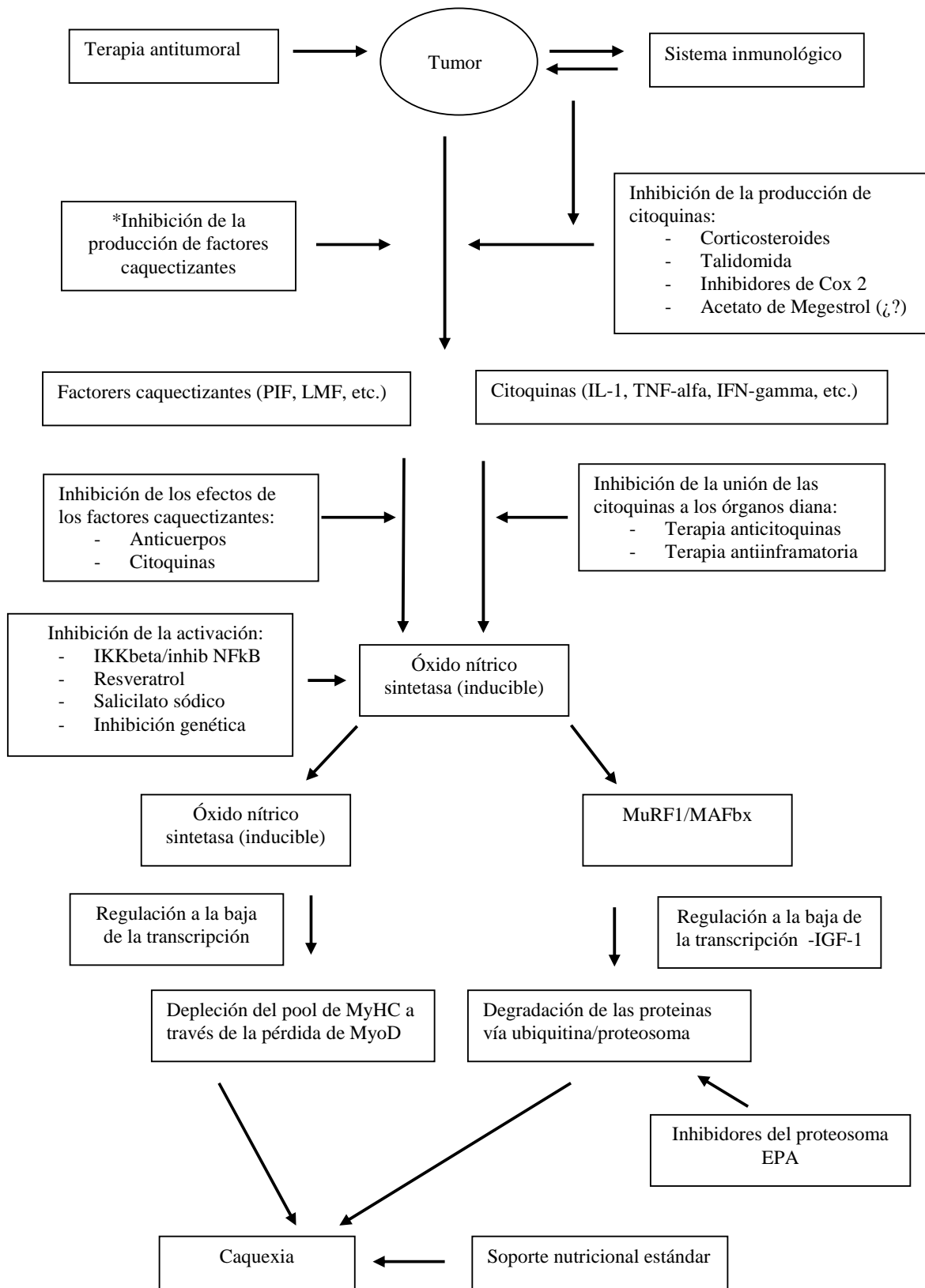
El factor nuclear señuelo NFkB (“Decoy nuclear factor kB”, NFkB) es una proteína mediadora importante de la expresión de los genes para

citoquinas y de los factores de crecimiento, además de ser la función de adhesión celular, activación del ciclo celular, la apoptosis y oncogénesis (39). La degradación de proteínas inducida por el PIF y la activación de la vía proteolítica ubiquitina/proteosoma depende separadamente de la iniciación de la transcripción por el NFkB (47). Estudios recientes con explantes de músculo esquelético han demostrado que el TNF-alfa por sí sólo, aún a elevadas concentraciones, no fue suficiente para promover la pérdida de peso (48). Sin embargo, el TNF-alfa junto con el interferón gamma sí indujo la pérdida de proteínas a través de la activación del factor de transcripción NFkB (48, 49). La activación específica del TNF-alfa/interferón gamma del NFkB conduce a la supresión de la producción del RNA mensajero por el factor regulador de los miocitos ("myocyte regulatory factor", MyoD) en el nivel post-transcripcional (49). MyoD es un factor transcripcional esencial para la diferenciación del músculo esquelético y para la reparación de tejido dañado. En un estudio reciente, Di Marco et al. encontraron que el gen que codifica la sintetasa oxido nitrico (NO, "nitric oxide") inducible es un requisito para la pérdida de mRNA de MyoD mediada por NFkB, lo que sugiere que la presencia de una vía mRNA MyoD/NO sintetasa inducible/NFkB de catabolismo muscular existe junto con la vía proteolítica NFkB/MuRF1/ubiquitina (50). La supresión de MyoD se ha demostrado que disminuye la transcripción específica de la cadena pesada de la miosina, la proteína contráctil muscular, en explantes de músculo esquelético. Un descenso en el pool intracelular de la cadena pesada de la miosina conduce a una disminución de la síntesis de proteínas y a caquexia (51). Se ha observado que en el roedor con tumor, las altas concentraciones de IL-6 causa reducción selectiva de esta proteína miofibrilar, y esta reducción correlaciona con el catabolismo.

El conocimiento de la iniciación de la transcripción por el NFkB es un factor clave en todos los mecanismos involucrados en el catabolismo proteico (47, 51). Recientemente, se ha podido establecer una jerarquía entre las señales que conducen o median la hipertrofia y aquellas que median la hipotrofia. Sandri et al. demostraron en miotubulos en cultivo que sufrían

atrofia que la activación de la vía PI3K/Akt disminuye, lo que conduce a la activación de la inducción por MAFbx. Al contrario, la estimulación de la vía IGF-1/PI3K/Akt, la cual se ha demostrado que induce a la hipertrofia, previene la inducción de los mediadores requisito de la atrofia, es decir, las ligasas-ubiquitina músculo específico MAFbx y MuRF1 (52, 53). En la [figura 2](#) se ofrece una visión general de la patofisiología de la caquexia en cáncer.

Figura 2. Diagrama de la patofisiología de la caquexia en cáncer



Tomado y adaptado de: Boddaert MSA, Gerritsen WR, Pinedo HM. On our way to targeted therapy for cachexia in cancer. Curr Opin Oncol 2006; 18:335-340.

Papel de la leptina en la anorexia-caquexia.

La clonación del gen ob (obeso) y la proteína que codifica, leptina, de los adipocitos, ha dado base a la hipótesis de que las señales desde los adipocitos, son parte integrante del mecanismo "feed-back" entre la periferia y el cerebro para la homeostásis de la energía (54). La leptina es una señal aferente de la periferia al cerebro que regula la masa de tejido adiposo (54, 55) y tiene efectos sostenidos inhibitorios sobre la ingesta y estimula los gastos energéticos. Se ha podido observar que los niveles de leptina se correlacionan con la masa corporal de tejido graso, y que los cambios de concentración en plasma de leptina en cualquier dirección activan las vías de regulación eferente energéticas (55, 56). Cuando disminuyen las concentraciones de leptina, que ocurre cuando se pierde tejido adiposo corporal, las neuronas en el cerebro responden estimulando el apetito (40).

También se ha podido comprobar que la pérdida de peso que inducen citoquinas como TNF alfa, IL-1 o LIF se acompaña de un incremento de la expresión de mRNA para la leptina en tejido adiposo y en los niveles plasmáticos de leptina, a pesar de una disminución en la ingesta, que en condiciones normales suprimiría la expresión de leptina. El incremento de la leptina contribuiría a la anorexia evitando los mecanismos compensatorios ante la presencia de ingesta reducida. La leptina reduce el apetito e incrementa los gastos energéticos a través de receptores para la leptina que están presentes de manera abundante en las neuronas hipotalámicas de diferentes núcleos del hipotálamo (35, 55, 56). En ausencia de leptina, como en el ratón ob/ob, los animales no restringen su ingesta calórica y alcanzan estados de obesidad extrema. En el ser humano se ha podido constatar que las mutaciones en la leptina y su receptor se asocian a estados de obesidad importante (57, 58).

Ghrelin

En contraste con las numerosas hormonas circulantes que se conoce pueden suprimir el apetito, ghrelin es la única hormona que se piensa es un importante orexígeno endógeno (59). Ghrelin, un péptido de 28 aminoácidos que ha sido identificado recientemente, actúa como una importante vía de señalización aferente en el control de la ingesta y los gastos energéticos (60, 61). Ghrelin circulante deriva fundamentalmente del estómago y sus niveles aumentan con el ayuno. Los niveles circulantes de ghrelin aumentan rápidamente justo antes de una comida. Al final de la ingesta, la concentración de ghrelin disminuye con rapidez, y este fenómeno se piensa que está relacionado con la disminución del apetito y la finalización de la comida (62, 40).

Colecistoquinina.

También la hormona del intestino delgado CCK (colecistoquinina) ha recibido importante atención como una hipotética señal de saciedad. La administración repetida de CCK facilita la presencia de anorexia y pérdida de peso en modelos experimentales. CCK es responsable, en parte, de la anorexia y la estasis gástrica relacionada con IL-1-alfa. La administración periférica de CCK disminuye la ingesta inducida por NPY y los niveles hipotalámicos de NPY (63).

Modelo de la anorexia-caquexia basado en la regulación de hormonas y neuropéptidos.

El conocimiento de la implicación de los neuropéptidos en el síndrome de anorexia-caquexia es aún limitado y fragmentado, lo que hace difícil el desarrollo de terapias moleculares dirigidas a dianas específicas para el tratamiento de este síndrome.

El neuropéptido Y (NPY) se considera entre los más potentes péptidos estimulantes del apetito (3, 35, 40). Los niveles elevados de leptina pueden bloquear la acción del NPY y conducir a ansiedad (35). También se ha observado que el NPY es capaz de bloquear la anorexia inducida por citoquinas, pero lo contrario también se ha constatado, reflejando una interacción antagonista (34, 64). Así, la IL-1beta antagoniza y disminuye la liberación de NPY en el hipotálamo, con la adición de serotonina o quizás un mediador secundario como el factor liberador de la corticotropina (CRF) u otros polipéptidos.

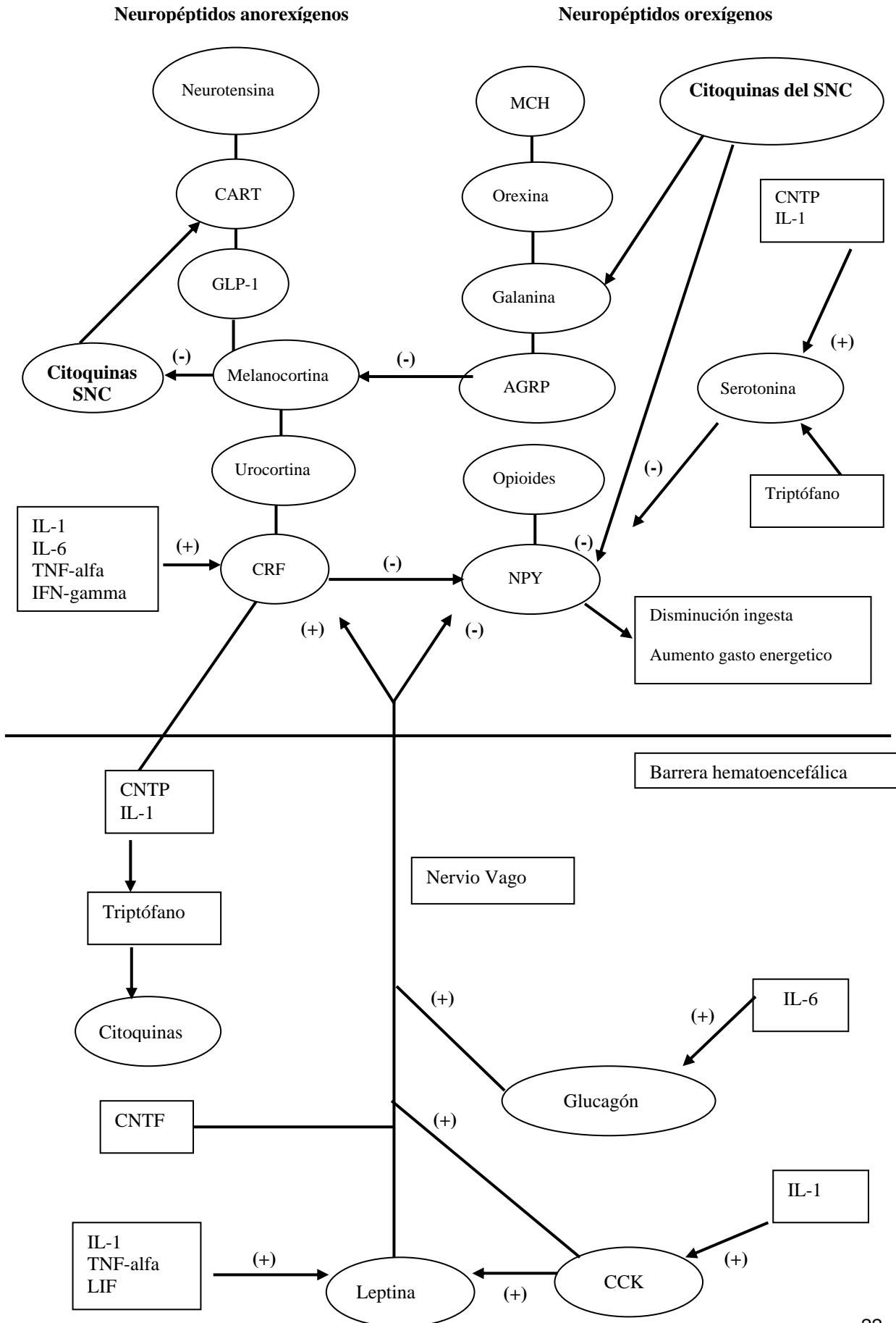
Hoy, la evidencia experimental sugiere que la pérdida de peso estaría regulada por un mecanismo en asa "feed-back" en el que señales periféricas provenientes del sistema gastrointestinal, hígado y tejido graso como las interleucinas o la leptina, aportarían información nutricional a los centros cerebrales, en el hipotálamo y en tronco del encéfalo, que integrarían la información, y los neuropéptidos (neuronas peptidérgicas) serían moléculas efectoras esenciales en estos centros cerebrales (55, 56, 65). La inadecuada regulación de este circuito neuropeptidérgico que controlaría la ingesta y gastos energéticos (homeostasis de energía) estaría en el centro del síndrome de anorexia-caquexia. La regulación por mecanismos "feed-back" de la ingesta con relación a los gastos energéticos estaría disminuida en los enfermos con cáncer y la pérdida de tejido muscular y adiposo estaría provocada por factores que van más allá del puro desbalance nutricional (66, 35). Los factores producidos por el tumor, como el LMF o el PIF y las citoquinas colaborarían en la producción de alteraciones metabólicas. En este modelo "feed-back" existiría una vía anorexígena y una vía que estimularía el apetito (orexígena), ambas mediadas por neuropéptidos (35).

Los neuropéptidos anorexígenos y orexígenos disminuirían o incrementarían la actividad del sistema nervioso simpático, el cual regula los gastos energéticos a través de la activación de la termogénesis en el tejido adiposo, y probablemente en otros tejidos, como el músculo, a través de mecanismos bioquímicos que tienen lugar en la mitocondria, como la

inducción de las proteínas mitocondriales desacopladoras UCP-1, UCP-2 y UCP-3 (67). La leptina interactúa con numerosas moléculas efectoras hipotalámicas neuropeptidérgicas. En este modelo, el neuropéptido Y (NPY), péptido de 36 aminoácidos, uno de los más abundantes y ampliamente distribuido en el cerebro de los mamíferos, constituye el más potente péptido orexígeno, activado por la caída de la leptina. Su actividad está relacionada con otras moléculas de la vía orexígena o estimulante del apetito, como galanina, péptidos opioides, orexina, y la hormona concentradora de melanina (MCH, "melanin concentrating hormone"). Se ha podido demostrar que el **acetato de megestrol** aumenta el apetito y causa ganancia de peso en los enfermos caquéticos a través de un estímulo del NPY en el hipotálamo y puede modular los canales del calcio en el hipotálamo ventromedial, centro de la saciedad (68). Otras moléculas efectoras que conforman la vía anorexígena son los neuropéptidos factor estimulante de la corticotropina (CRF), melanocortina, neurotensina, péptido similar a glucagon-1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1) y CART ("cocaina and amphetamine –related transcript"), que son estimulados por la leptina (11, 13, 35, 40). La administración de antagonistas de los receptores de estos péptidos bloquea la reducción de la ingesta y la pérdida de peso mediada por leptina (56). En la [figura 3](#) se ofrece un modelo simplificado del circuito hipotalámico neuropeptídico en la anorexia/caquexia del cáncer.

Neuropéptidos anorexígenos

Neuropéptidos orexígenos



Tomado y adaptado de Inui, A. Cancer anorexia-caquexia síndrome: current issues in research and management. *Ca Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.

AGRP: Agouti-related peptide

MCH: Melanin-concentrating hormone

CART: Cocaine and amphetamine related transcript

GLP-1: Glucagon like peptide-I amide

CCK: Cholecystokinina

SNC: Sistema nervioso central

CNTF: Ciliary neurotropic factor

La aplicación de técnicas genéticas y moleculares al estudio de la regulación del peso corporal han permitido conocer diversos medidores de la caquexia, que, aunque con limitaciones, ha abierto la puerta a potenciales intervenciones farmacológicas completamente nuevas (35), como el uso de antagonistas frente al PIF para revertir la caquexia (28), o el desarrollo de agonistas y/o antagonistas de los receptores de neuropéptidos que se han asociado específicamente con la ingesta y los gastos energéticos, como es el caso de los receptores NPY Y1 e Y5, receptor de opioides, receptor MC-4 ("melanocortin MC-4 receptors", receptores MC-4 de Melanocortina), receptor CRF2, receptor CCK-A ("cholecystokinin A receptor", receptor A de la colecistoquinina) y GLP-1 (35, 68).

IMPLICACIONES PSICOLOGICAS Y SOCIALES DE LA ANOREXIA-CAQUEXIA.

La caquexia puede dificultar el manejo de los enfermos, ya que conduce a una "espiral caquética" creciente, de disminución de la ingesta calórica, desnutrición con pérdida de masa tisular y progresiva depleción del tejido adiposo, muscular y de las proteínas viscerales, y aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Aunque la anorexia es una causa principal de la caquexia, el patrón de pérdida de peso involuntario asociado a la caquexia cancerosa difiere, como se ha comentado, de la que se puede observar en la privación pura de nutrientes (37). Esta espiral puede

revertirse cuando la enfermedad tumoral es controlada, pero muchos pacientes padecen una caquexia progresiva en el contexto de un tumor poco sensible a los tratamientos oncológicos. A medida que la enfermedad tumoral progresa, con la consiguiente afectación del paciente, la pérdida del apetito se torna un problema de mayor alcance que afecta a diferentes aspectos de la vida de los enfermos. Se ha estudiado en escasa cuantía sobre las implicaciones y consecuencias psico-sociales de la anorexia-caquexia asociada al cáncer (69). Se conoce que la vida social, psicológica y el estado físico y funcional se ven afectados de forma adversa por la falta de apetito (70-72). La perspectiva del paciente puede no necesariamente ser compartida por su familia y los cuidadores sanitarios (69). Algunos estudios han sugerido que los cuidadores y familiares están más preocupados sobre la anorexia que los enfermos, y con frecuencia expresan sus cuidados y atenciones a través de la preparación de la comida. En un estudio basado en cuestionarios sobre 145 pacientes con cáncer avanzado y 101 familiares, se observó que los familiares puntuaron la ansiedad asociada a la anorexia como más perturbadora que los pacientes (87 versus 36%), mientras que la estimación de la anorexia fue similar (82 versus 79%) (73). La familia del paciente frecuentemente relaciona un escaso apetito con la percepción de falta de salud. Incluso algunos familiares pueden llegar a tener una cierta obsesión con las cantidades de comida que ingiere el paciente. En los enfermos con enfermedad muy avanzada, las comidas "especiales" ya no se disfrutan, y a la hora de comer, el paciente y la familia experimentan ansiedad ante la incapacidad del enfermo de terminar algo, o de tan sólo probar unos bocados. En contraste con los familiares, los cuidadores como las enfermeras y los médicos tienden a infraestimar la ansiedad y el "distress" asociado a la anorexia (69, 74, 75).

En el paciente terminal, en particular, y en enfermos con cáncer en general, la pérdida de apetito puede tener, además, una base psicológica. Una depresión relacionada con el diagnóstico o la enfermedad tumoral en progresión pueden condicionar la apetencia por la comida de los enfermos. Incluso una depresión puede estar oculta, pudiendo manifestarse como una

falta de apetito más bien que con otros síntomas que acompañan de manera habitual al estado depresivo (70). La ansiedad, las alteraciones del sueño y los problemas familiares pueden contribuir a la anorexia-caquexia. La anorexia es sin duda un síntoma que preocupa a los pacientes avanzados. Varios estudios se han centrado en los síntomas al final de la vida de los enfermos con cáncer, e invariablemente, la anorexia es uno de los 5 síntomas más preocupantes para los enfermos. En la Universidad de Colorado se realizó un estudio de calidad de vida en los enfermos que entraban a formar parte de un programa de atención a enfermos terminales (hospicio). Los síntomas que más afectaban a los pacientes fueron el dolor, náusea, estreñimiento y pérdida de apetito (76). En otro estudio en el que tomaron parte 66 pacientes, Tranmer et al. encontraron que la mayoría de los enfermos puntuaban la anorexia como el cuarto síntoma que les provocaba mayor “distress”, unido a la náusea (77).

Parece evidente que los tratamientos que pudieran evitar la anorexia y caquexia y todas sus secuelas mejorarían el control de los síntomas y, potencialmente, la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado y otras enfermedades como el SIDA o la anorexia nerviosa.

ACETATO DE MEGESTROL

El acetato de megestrol, también denominado como BDH 1298, MJ Producto 5071 o MJG 6056, es el 17-alfa-acetoxi-6-metilpregna-4,6 = dieno-3, 20-diona (C₂₄ H₃₂ O₄). Es un derivado sintético, activo por vía oral, de la hormona natural progesterona. Fue sintetizado por primera vez en Inglaterra, en 1963. Desarrollado como un anticonceptivo por vía oral, este agente fue estudiado como tratamiento del cáncer de mama en 1967 y más tarde, en cáncer de endometrio. La introducción de un grupo 17-alfa-acetoxi, un grupo 6-alfa-metilo y un doble enlace en C-6 en la molécula de progesterona confiere al acetato de megestrol un perfil farmacológico y un espectro de actividad relativamente únicos. Tiene un peso molecular de 384,5. El compuesto es un polvo cristalino, inodoro, insípido, blanco, con un punto de

fusión de 213 a 219 grados Celsius. Es soluble en acetona, débilmente soluble en aceites fijos, y prácticamente insoluble en agua.

En el ser humano, el acetato de megestrol se absorbe rápidamente tras su administración oral. Los picos plasmáticos se alcanzan a las 2 horas, y la vida media se estima en 4 horas (78). Tras la administración de 60 mg de acetato de megestrol en dosis única oral a mujeres sanas, el nivel plasmático alcanzó un máximo medio de 43 ng/ml entre 1 y 4 horas; a las 24 horas, era aún detectable (9,6 a 29 ng/ml) (79). Los estudios metabólicos con acetato de megestrol radioactivo en roedores indicaron que a las 4 horas, el fármaco mostraba tendencia a concentrarse en el hígado, suprarrenal, tejido graso, ovarios y tejido renal. Se hallaron menores concentraciones en hipófisis, útero y músculo esquelético (80). En el ser humano, se han identificado 3 metabolitos principales, excretados en forma de glucuronato, que representan del 5 al 8% de las dosis administradas. También se han identificado otros metabolitos esteroideos no conjugados. La principal vía de eliminación en los roedores es la fecal, mediante la excreción biliar, pero en conejos y humanos predomina la vía urinaria (81, 82). Tras la administración oral de acetato de megestrol marcado a dosis de entre 4 y 50 mg en el humano, la excreción urinaria a los 10 días osciló entre el 56,6% y el 78,4% (media de 66,4%). La radioactividad recuperada total osciló entre el 83,1% y 94,7%. Estos valores son similares a los obtenidos en el conejo y con progesterona en el humano (81).

En la clínica, el acetato de megestrol ha sido ampliamente empleado en el tratamiento del cáncer avanzado de mama, a diferentes dosis, aunque la dosis estándar es de 160 mg diarios en una sola toma. También se emplea en el tratamiento paliativo de otros tumores hormonosensibles, como el cáncer de endometrio, y de manera más modesta, se ha usado en el tratamiento del cáncer de próstata (83). En el pasado, ha sido estudiado en diferentes tumores, como tumores de ovario, melanoma y cáncer renal. El aumento del apetito y la ganancia de peso son frecuentes efectos secundarios asociados al tratamiento con este producto y, habitualmente, beneficiosos. Además, en los

años 80, algunos autores describieron un cierto efecto analgésico de los progestágenos, lo que explicaría la mejoría en la sensación global del bienestar de los pacientes, debido a la capacidad de estos agentes de aliviar el dolor (84, 85).

Hipótesis y objetivos de estudio

HIPOTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Tchekmedyian y cols., a mediados de los años 80 demostraron que la administración de acetato de megestrol a dosis altas en los humanos era factible y se acompañaba de una toxicidad escasa (86). Además, observaron un profundo aumento del apetito y de ganancia de peso en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que fueron tratadas con acetato de megestrol (87). En el Centro de Cáncer de la Universidad de Maryland estos autores trataron 30 enfermos con altas dosis de acetato de megestrol, hasta un máximo de 1600 mg. vía oral. Fue llamativo el aumento del apetito y del peso (28 de 30 enfermos), que fueron más pronunciados en aquellos pacientes con intensa reducción ponderal. La toxicidad fue aceptable (88). Además, se observó que la ganancia de peso fue independiente de la respuesta tumoral o de las áreas afectas por la enfermedad, lo que sugirió que el efecto sobre el apetito y la ganancia de peso era al menos parcialmente independiente del tratamiento antitumoral.

El acetato de megestrol, debido al pronunciado efecto estimulante sobre el apetito y a su buena tolerancia, se esgrimió la hipótesis de que el acetato de megestrol en altas dosis bien podía tener un papel en el tratamiento de la anorexia grave, la pérdida de peso y la reducción del aporte calórico asociados al cáncer, y posiblemente a otras enfermedades. Si el fármaco demostrase ser eficaz en la terapia de la caquexia, la calidad de vida de los pacientes podría mejorar notablemente. Además, podría facilitar la administración de terapias más agresivas en estos enfermos.

El propósito de este proyecto fue examinar, en un diseño aleatorizado, la eficacia de dos niveles posológicos de altas dosis de acetato de megestrol comparado con placebo sobre el peso corporal, la anorexia (apetito) y la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado, con el fin de ayudar a definir la dosis óptima del fármaco en ensayo. En el momento del diseño de este estudio, no se disponía en la literatura de estudios comparativos de

diferentes dosis de acetato de megestrol para la anorexia-caquexia comparado con un grupo placebo.

Material y métodos

MATERIAL Y METODOS

El diseño de este estudio fue experimental, multicéntrico y simple ciego. Los **criterios de inclusión** consistieron en pacientes de ambos sexos con cáncer locoregional avanzado o metastásico, no hormonosensible, cuya esperanza de vida fuera igual o superior a dos meses, con un estado general, según la escala de Karnofsky (tabla 3), mayor o igual al 60% y que presentaran un peso corporal al menos 5% inferior al peso corporal ideal (PCI) o bien, pérdida ponderal no intencional mayor del 5% del peso usual del enfermo hasta que comenzó la reducción de peso.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se obtuvo el consentimiento informado por escrito, cuya copia debía estar disponible para el paciente.

Los **criterios de exclusión** se definieron como sigue: Los impedimentos físicos o funcionales a la ingesta de alimentos o la afectación de funciones digestivas o absortivas fueron criterios de exclusión, así como hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca difíciles de controlar. Tampoco fueron elegibles los enfermos con antecedentes de tromboembolismo, pacientes embarazadas, pacientes con evidencia de metástasis cerebrales o enfermos con imposibilidad para otorgar su consentimiento o para seguir controles de seguimiento.

Tampoco fueron elegibles para el estudio enfermedades oncológicas con una elevada tasa de curación, en las cuales, la pérdida de peso es fácilmente reversible, como en la enfermedad de Hodgkin.

Una vez confirmada la elegibilidad del paciente, se procedió a la estratificación de los enfermos según la localización tumoral (cabeza y cuello, pulmón, mama y otros) y administración o no de tratamiento quimioterápico. El tipo de quimioterapia que reciben los enfermos puede tener un profundo efecto sobre los enfermos, independientemente de los efectos que pudiese

poseer el acetato de megestrol. Este es particularmente cierto con los regímenes que contienen compuestos de platino. Para reducir al mínimo posible el efecto de la quimioterapia, está se estandarizó para cada tipo tumoral en la mayor medida posible. Aparte de los fármacos quimioterápicos, la administración de cualquier medicación concomitante se registró convenientemente en los formularios de recogida de datos.

De acuerdo con la legislación Española, el protocolo fue aprobado por el Ministerio de Sanidad y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. Más tarde, sería aprobado también por los Comités Éticos del Hospital Central de Asturias y el Hospital Reina Sofía de Córdoba.

Esta tesis se llevó a cabo de acuerdo con los criterios de Buenas Prácticas Clínicas para Ensayos con Productos Medicinales en seres humanos (89, 90). Durante su realización, este estudio fue sometido a monitorización externa por monitores profesionales designados por Bristol Myers Squibb.

Tabla 3. Evaluación del “performance status” o estado general.

Descripción

Normal, sin quejas	100%
Apto para realizar una actividad normal. Algunos signos menores de enfermedad	90%
Actividad normal, pero con dificultad	80%
Satisface sus propias necesidades; incapaz de desarrollar un trabajo activo	70%
Necesita ayuda ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades	60%
Necesita una ayuda considerable y asistencia médica frecuente	50%
Incapaz; necesita ayuda y asistencia especiales	40%
Totalmente incapaz, la hospitalización está indicada aunque no exista inminencia de muerte	30%
Muy enfermo; hospitalización y tratamiento activo necesario	20%
Moribundo	10%
Muerto	0%

Criterios de evaluación de eficacia.

Se determinó a través del aumento de peso como principal parámetro de evaluación en cada visita. Por otra parte, la valoración del apetito y de la calidad de vida permitiría estimar la actividad antianoréxica y euforizante del acetato de megestrol.

Evaluación de la tolerancia.

Se llevo a cabo tras el análisis de los datos recogidos en la Hoja de Reacciones Adversas de los Formularios de recogida de datos.

Criterios para retirar un paciente del estudio.

Los criterios que se siguieron fueron los siguientes:

- Toxicidad incapacitante o que amenace la vida
- Decisión del paciente de no continuar el tratamiento
- Cualquier situación que, en opinión del investigador, justificara la interrupción del tratamiento en beneficio del paciente.
- En caso de no observarse ganancia de peso u otro beneficio tras 12 semanas de tratamiento.

Proceso de randomización.

El proceso de randomización se realizó a través de asignación aleatoria estratificada mediante una lista de randomización paralela que suministró el patrocinador del estudio, Bristol Myers Squibb. El investigador fue el encargado de realizar el proceso de aleatorización. La asignación de tratamiento no fue ciega.

Tratamiento.

El tratamiento consistió en la administración de acetato de megestrol, 960 mg. (altas dosis, hi) o 480 mg. diarios (bajas dosis, lo), repartidos en tres tomas, mediante el uso de tabletas de 160 mg., o placebo (pl), tres administraciones diarias. La medicación fue suministrada específicamente para este estudio clínico por Bristol Myers Squibb, Madrid, España. No se contemplaron reducciones de dosis ante los posibles efectos colaterales.

- Duración del tratamiento.

Cada paciente debía participar en el estudio durante un mínimo de 12 semanas y un máximo de 6 meses. Si una vez cumplidos los 6 meses de tratamiento el paciente había alcanzado su peso ideal o lo había sobrepasado, se aconsejaba interrumpir el tratamiento. Sin embargo, si el investigador consideraba que el mantenimiento del tratamiento estaba en el mejor servicio para el paciente, se permitía prolongar el tratamiento más allá de seis meses. En el caso de interrumpirse el tratamiento y que el enfermo comenzara a perder peso o que presentara anorexia, estaba permitido el ofrecer al enfermo el reinicio del tratamiento que estaba recibiendo previamente, al comienzo del ensayo.

Inventario de las unidades del medicamento.

En el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario San Carlos de Madrid se mantuvo un registro de las unidades de fármaco recibido y dispensado, como posteriormente se realizó en los hospitales Central de Asturias y Reina Sofía de Córdoba. Además, los investigadores llevaban un control de la medicación en cuanto a número de lote y número de comprimidos dispensados a los pacientes y medicación retornada por éstos en cada visita y al final del estudio.

Parámetros clínicos y de laboratorio.

Antes de que el paciente comenzara el tratamiento, se obtenía una historia médica y un examen físico, peso actual y talla, tensión arterial, análisis generales (hematología, bioquímica, prealbúmina y albúmina sérica, electrolitos, examen de orina), estado general según escala Karnofsky, evaluación del edema (tabla 4), evaluación de la calidad de vida (escala LASA) (tabla 5), cálculo de la constitución corporal mediante la anchura del codo y la talla (tablas 6 y 7), cálculo de peso corporal ideal (PCI), peso corporal previo al comienzo del descenso ponderal (PCP), peso como porcentaje del PCI, peso como porcentaje del PCP, valoración del apetito (tabla 8) y factores que afectan al consumo y/o las pérdidas nutritivas (tabla 9), como la pérdida del gusto, olfato, gusto alterado para la carne, aversión a las comidas amargas o dulces, náuseas, vómitos, dolor en la boca, sequedad de mucosa oral, diarrea y dificultades para la masticación o deglución. Las anomalías en la boca y en el tracto digestivo, bien como resultado de la enfermedad o del tratamiento pueden interferir con la ingesta. Los cambios en la capacidad de reconocer el sabor dulce en las comidas se ha observado en más de un tercio de los enfermos (91), mientras que el sabor amargo, el sabor agrio y el salado se afectan con menos frecuencia (92, 93). La disminución del reconocimiento para el sabor amargo se correlaciona bien con la aversión a la carne. Los pacientes, además, pueden presentar aversión aprendida a la comida debido a una experiencia desagradable coincidente con la comida, que en el caso de los enfermos oncológicos, usualmente ocurre en asociación a la quimioterapia. Todos estos factores fueron evaluados en la visita previa al tratamiento y en cada visita cada 4 semanas.

Con respecto a la escala LASA, como instrumento de valoración de calidad de vida, ha sido utilizada en estudios previos en pacientes con cáncer en general, cáncer de mama, laringe y pacientes con cáncer y anorexia y caquexia (94-96).

Además de los parámetros anteriores, durante tres días consecutivos se recogía, a través de formularios, la ingesta diaria de alimentos. A los pacientes se les entregaba un formulario a modo de ejemplo (tabla 10) y tres hojas autocalcables idénticas al formulario para la recogida de la ingesta calórica, una por cada día (tabla 11).

Tabla 4. Evaluación del edema. Escala categórica

- **Grado I: Edema circunscrito al tobillo**
- **Grado II: Edema en tobillo y parte inferior de la pierna.**
- **Grado III: Edema hasta la rodilla.**
- **Grado IV: Edema por encima de la rodilla.**
- **Grado V: Edema generalizado.**

Tabla 5. Escalas lineales analógicas de calidad de vida (LASA).

1. ¿Le resulta fácil adaptarse a su enfermedad y tratamiento?

No muy fácil ----- Muy fácil

2. ¿Se divierte Ud. Mucho?

Nada ----- Mucho

3. ¿Está Ud. preocupado por los gastos de su asistencia médica?

En absoluto ----- Mucho

4. ¿Cuándo tiene dolor, cuál es su intensidad?

Ninguna ----- Muy grande

5. ¿Se siente Ud. útil?

Nada----- Mucho

6. ¿Es Ud feliz?

Nada----- Mucho

7. ¿Se siente Ud. satisfecho de su vida?

En absoluto-----Muchísimo

8. ¿Cree Ud. que da y recibe suficiente afecto?

En absoluto-----Mucho

9. ¿Cree Vd. que su enfermedad y su tratamiento le dificulta sus relaciones personales?

En absoluto-----Mucho

10. ¿Está Ud. preocupado (temeroso o ansioso) acerca del futuro de su enfermedad?

En absoluto-----Constantemente

11. ¿Es Ud. capaz de hacer cosas que le gusten, como ver la TV, leer, cuidar el jardín, oír música, etc?

En absoluto -----Mucho

12. ¿Es Ud capaz de prestar atención a lo que sucede a su alrededor?

Muy poco -----Mucho

13. ¿Se siente Ud. con fuerza?

Ninguna -----Mucha

14. ¿Se cansa Ud. fácilmente?

En absoluto-----Mucho

15. ¿Duerme lo suficiente?

En absoluto-----Sí, totalmente

16. ¿Cómo es su calidad de vida?

Pésima-----Excelente

17. ¿Se puede Ud. cuidar de sí mismo (vestir, peinar, aseo, comer, bañar)?

No puedo sólo----- lo hago solo

18. ¿Tiene Ud mucho dolor?

No -----Mucho

19. ¿Tiene Ud. apetito?

Ninguno -----Más del habitual

20. ¿Cuál es su ritmo de deposiciones?

Muy malo----- El normal para mí

21. ¿Cree Ud. que come lo suficiente?

De ninguna manera----- Sí, ciertamente

22. ¿Le preocupa a Ud. su peso?

De ninguna manera-----Mucho

23. ¿Siente Ud. náuseas?

Nunca-----Constantemente

24. ¿Tiene Ud. vómitos?

Nunca-----Constantemente

25. ¿Ha sufrido cambios en el gusto?

Ninguno-----Mucho

26. ¿Puede Ud. pasear dentro del hospital o de su casa?

Encamado todo-----Puedo pasear
solo

El tiempo

27. ¿Está Ud. contento con su aspecto físico?

Totalmente insatisfecho-----Muy
satisfecho

28. ¿Le preocupa a Ud. algún asunto que no haya concluido?

En absoluto-----Mucho

29. ¿Cree Ud. que el tratamiento le está ayudando?

Nada-----Mucho

Tabla 6. Determinación de la constitución corporal.

1. Extienda el brazo del paciente y flexione el antebrazo 90° sobre el brazo.
2. Con los dedos estirados, indíquelo al paciente que gire la parte interna de la muñeca hacia el cuerpo.
3. Coloque sus dedos pulgar e índice sobre las prominencias óseas a ambos lados del codo del paciente.
4. Mida el espacio entre el pulgar y el índice con una regla o cinta métrica.
5. Compare los valores encontrados con las medidas relacionadas más abajo en el cuadro, que indicaran las anchuras del codo para hombres y mujeres de **proporciones medias**. Valores inferiores a los señalados revelan una **constitución pequeña**; cifras mayores indicarán una **constitución grande** (todos los valores de la tabla siguiente se expresan en cm.):

Hombres (talla)	Anchuras de codo	Mujeres (talla)	Anchuras de codo
155-159	6,4-7,3	145-149	5,7-6,4
160-169	6,8-7,3	150-159	5,7-6,4
170-179	7-7,6	160-169	6-6,6
180-189	7-8	170-179	6-6,6
190	7,3-9,5	180	6,4-7

Tabla 7. Tabla de referencia de alturas y pesos

PESO IDEAL							
HOMBRES				MUJERES			
Altura (cm.)	Constitución pequeña	Media	Grande	Altura (cm.)	Constitución pequeña	Media	Grande
158	58-61	59-64	63-68	147	46-50	49-55	54-59
160	59-62	60-65	64-69	150	47-51	50-56	54-61
163	60-63	61-66	64-71	152	47-52	51-57	55-62
165	61-64	62-67	65-73	155	48-54	52-59	57-63
168	62-65	63-68	66-74	157	49-55	54-60	58-65
170	63-66	65-70	68-76	160	50-56	55-61	59-67
173	64-67	66-71	69-78	163	52-58	56-63	61-68
175	65-69	67-73	70-80	165	53-59	58-64	62-70
178	66-70	68-74	72-82	168	54-60	59-65	63-72
180	67-71	70-75	73-83	170	56-62	60-67	65-74
182	68-73	71-77	74-85	173	57-63	62-68	66-76
185	69-75	73-79	76-87	175	58-64	63-69	68-77
188	70-76	74-81	78-89	178	60-66	64-71	69-78
190	72-78	76-83	80-92	180	61-67	66-72	70-80
193	74-80	78-85	82-94	183	63-68	67-73	72-81

Fuente de datos: 1979 Build Study, Society of Actuaries and Association of Life Insurance Medical Directors of America, 1980.

Tabla 8. Valoración del apetito. Escala categórica.

1. Apetito muy escaso
2. Apetito escaso
3. Apetito regular
4. Apetito bueno
5. Apetito excelente.

Tabla 9. Parámetros nutricionales. Factores que modifican la ingesta y la eliminación de los alimentos. Para rellenar por el paciente.

	No ocurrió	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	Diario
	1	2	3	4	5
Pérdida gusto					
Pérdida de olfato					
Gusto alterado carne					
Aversión a los dulces					
Aversión a comidas amargas					
Náuseas					
Vómitos					
Dolor boca					
Sequedad boca					
Dificultades para masticar					
Dificultades para deglución					
Diarrea					

Tabla 10. Formulario de muestra para la ingesta de alimentos. Ejemplo para el paciente.

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento		
Código del paciente	Fecha		
Día (circulo)	1	2	3

Instrucciones

1. El formulario debe rellenarse durante tres días consecutivos.
2. Enumere todos los alimentos que haya ingerido (todas las comidas, aperitivos o bebidas), incluyendo la marca comercial, si es posible. Asegurese de que están incluidos todos los extras (por. Ej. Margarina, salsas, azúcar, crema de café, mayonesa, etc).
3. Calcule el volumen (por ej. $\frac{1}{2}$ vaso de leche), el peso (por ejemplo, 75 gramos de pollo asado) o el tamaño (por ejemplo, dos tortas de 8 cm.) de los alimentos. Para ello, utilice vasos de medida, cucharas o una pequeña escala de tamaños para la carne.
4. No es necesario apuntar la cantidad de agua.
5. No olvide, por favor, anotar todos los suplementos vitamínicos o minerales.

Hora	Cantidad	Alimento o bebida	Marca
7:30 AM	1 vaso	Café negro	
8:00 AM	3/4 1 loncha ½ rebanada ½ cucharadita	Tortilla de queso (de 2 huevos grandes + 50 g. queso y 1 cucharadita de mantequilla Beicon Tostada de pan integral Gelatina de uva	
10:00 AM	1/3 bolsa pequeña (50 g.)	Dulces	M+M Peanut Chocolate Cand.
2:00 PM	1-1/2 200 ml	Tacos de un tamaño de unos 11 cm conteniendo 3 cucharadas de carne picada, ¼ taza de lechuga y queso fundido Naranja de dieta	Sunkist
4:00 PM	3 t.	Puding de chocolate instantáneo con leche entera	Jello
7:00 PM	Peso ya asado de 75 g. (sin incluir hueso) ½ vaso 1-2,5 cm	Carne asada Cereales Trozo de pan	
11:30 PM	5 cm2	Lasagna vegetal	Stouffer's
Comentarios:			

Tabla 11. Formulario de muestra para la ingesta de alimentos. Para rellenar por el paciente.

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento
Código del paciente	Fecha
Día (circulo)	1 2 3

Instrucciones

1. El formulario debe rellenarse durante tres días consecutivos.
2. Enumere todos los alimentos que haya ingerido (todas las comidas, aperitivos o bebidas), incluyendo la marca comercial, si es posible. Asegurese de que están incluidos todos los extras (por. Ej. Margarina, salsas, azúcar, crema de café, mayonesa, etc.).
3. Calcule el volumen (por ej. $\frac{1}{2}$ vaso de leche), el peso (por ejemplo, 75 gramos de pollo asado) o el tamaño (por ejemplo, dos tortas de 8 cm.) de los alimentos. Para ello, utilice vasos de medida, cucharas o una pequeña escala de tamaños para la carne.
4. No es necesario apuntar la cantidad de agua.
5. No olvide, por favor, anotar todos los suplementos vitamínicos o minerales.

[illegible]

Evaluación de seguimiento.

Excepto la constitución corporal, PCI y PCP, todos los parámetros se recogían de nuevo en cada visita cada 4 semanas. Durante el tratamiento se registró la toxicidad asociada al uso de fármacos y se documentó la valoración de la respuesta frente al tratamiento antineoplásico. Después del tratamiento, a las cuatro semanas de retirado el paciente del estudio, se realizaba: examen físico, tensión arterial, estado general según escala Karnofsky, evaluación del edema, respuesta al tratamiento antineoplásico, evaluación de la calidad de vida, peso y apetito.

Ingesta calórica.

La ingesta calórica puede afectarse por varios factores diferentes del apetito. Algunos de los factores más importantes se recogen en la [tabla 9](#), en su vertiente vertical. Su presencia y frecuencia se cuantificaron tal como se observa en la [tabla 9](#), en su porción horizontal. Estos parámetros pueden afectar a la ingesta calórica y ser un factor de confusión en la interpretación de los cambios en el apetito sobre la ingesta calórica y el estado nutricional. Debido a que la presencia de la mayoría de estos factores se asocia a desviaciones de la norma para el paciente, estos parámetros también pueden suponer cambios en el bienestar y calidad de vida global. Para la valoración del apetito se utilizó una simple escala categórica de 1 a 5 ([tabla 8](#)). La ingesta calórica se calculó a partir de la recogida durante tres días consecutivos a través de formularios, la ingesta diaria de alimentos ([tablas 10 y 11](#)).

Análisis estadístico

El reclutamiento del estudio fue fijado en 90 pacientes, 30 pacientes en cada rama. Este tamaño muestral se basó en el objetivo de porcentaje de pacientes que ganan al menos un 5% de su peso basal, con un 80% de poder para detectar una relación lineal dosis-respuesta, que varía de un 15% en el

grupo de menor respuesta (grupo placebo) frente a un 50% en el grupo de mayor respuesta. Todas las variables continuas fueron comparadas entre grupos mediante la t de Student (valores con distribución normal), y los test no paramétricos (Mann-Whitney por grupo, Wilcoxon para test pareados, test de los signos) después de analizar por distribución (Shapiro y test de Wilk) (97, 98) y la comparabilidad de desviaciones estándar, y normalización de valores según fue necesario por transformación logarítmica y/o raíz cuadrada. Las variables discretas fueron comparadas por el test de chi-cuadrado o el test de Fisher, cuando se consideró necesario, sobre tablas 2 por 2 (99). El límite de la significación fue establecido en 0.05, con dos colas. Los cálculos se efectuaron con el software BMDP (100).

Para la exposición de los datos obtenidos en el análisis estadístico de esta tesis se han seguido las últimas recomendaciones CONSORT ("Consolidated Standards of Reporting Trials") (101, 102).

Resultados

RESULTADOS

Desde febrero de 1989 hasta Junio de 1993, 94 pacientes fueron incluidos en el estudio con una media de edad de 59 años (rango: 22-80 años). 72 pacientes fueron incluidos en el Hospital Universitario San Carlos de Madrid, 18 pacientes en el Hospital Central de Asturias y 4 pacientes en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. Tres pacientes se consideraron inelegibles debido al inicio reciente de tratamiento esteroideo (tabla 12). Hubo una violación de protocolo debida a la asignación errónea de un paciente a placebo en lugar de altas dosis. La distribución por tipo de tumor se muestra en la figura 4. En la tabla 13 se recoge la distribución de cada tipo tumoral por grupo de tratamiento (32 lo, 28 hi, 34 pl).

El 78,7% de los pacientes presentaba al diagnóstico tumores metastáticos o recidivas tumorales no curables, y el 20,2%, enfermedad localmente avanzada irresecable (figura 5). Las características de los pacientes estaban bien balanceadas a la entrada en el estudio y se resumen en las tablas 14, 14 a, y 14 b. La mayoría de los pacientes fueron varones (69 hombres frente a 25 mujeres) y los cánceres de pulmón fueron los tumores más frecuentes. La media del peso y su desviación estándar al inicio del tratamiento fue de 56,2 Kg. (+/- 9,9 Kg.) para el grupo de bajas dosis, de 56,2 Kg. (+/-10,7 Kg.) para el grupo de altas dosis y de 60,8 Kg. (+/- 8,1 Kg.) en el grupo placebo (tabla 14). La media y su desviación estándar de la ingesta calórica fue de 1260 calorías (+/-533,4 calorías) para el grupo de bajas dosis, de 1250 calorías (+/- 607,8) para el grupo de altas dosis y de 1487 calorías (+/-620 calorías) en el grupo placebo (tabla 15).

Con relación al estado general (escala de Karnofsky), en la tabla 14 se pueden observar la media y su desviación estándar por grupo.

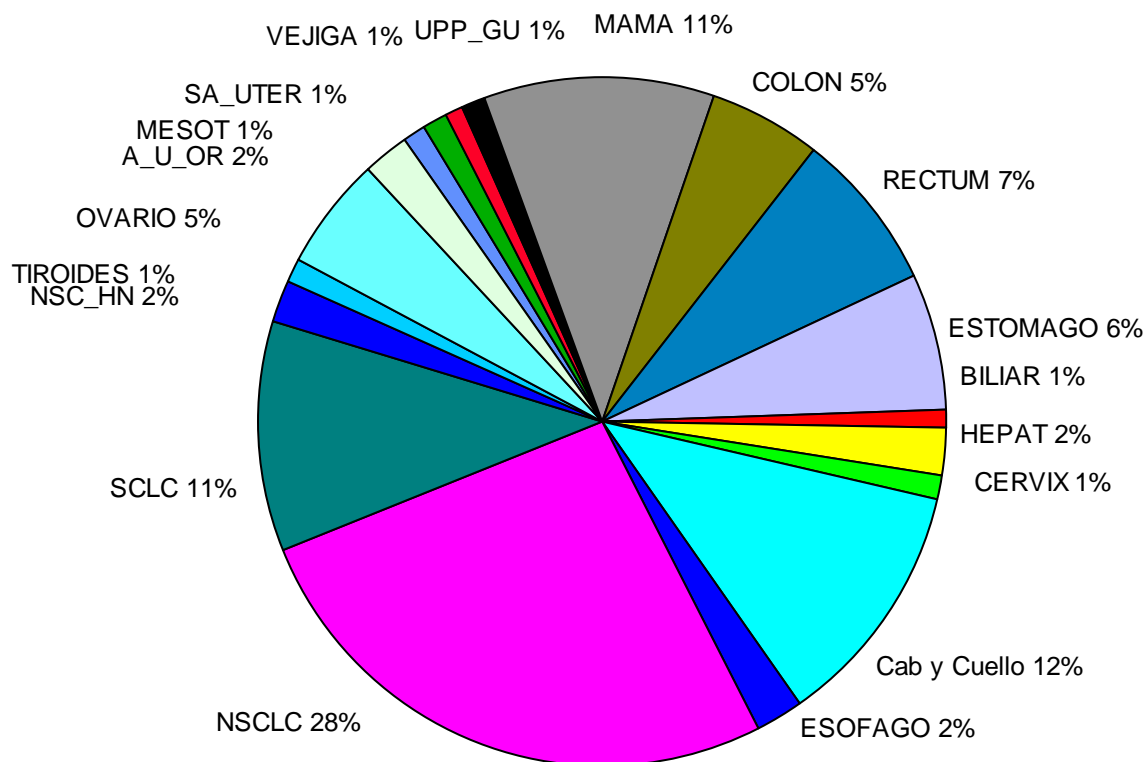
En las tablas 16, 16 a, 16 b, 17 y 17 a se recogen otras características clínicas a la entrada en el estudio, como antecedentes por órganos y sistemas y hallazgos en el examen físico.

Tabla 12. Elegibilidad.

Elegibilidad	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
Elegible	30	25	33	88
Cort_ne	1	1	1	3
Corticoides crónicos (elegibles)	0	2	0	2 (*)
Tamoxifeno	1	0	0	1(**)
Total	32	28	34	94

(*) Se consideraron elegibles para el análisis

(**) Se consideró paciente hormono-refractario



SCLC: cáncer de células pequeñas de pulmón. **NSCLC:** cáncer no de células pequeñas de pulmón. **NSC_HN:** cáncer de cabeza y cuello no escamoso. **A_U_OR:** tumores de origen desconocido. **HEPAT:** Hepatocarcinoma. **MESOT:** Mesotelioma. **SA_UTER:** sarcoma uterino. **UPP_GU:** tumores del tracto gastrointestinal superior.

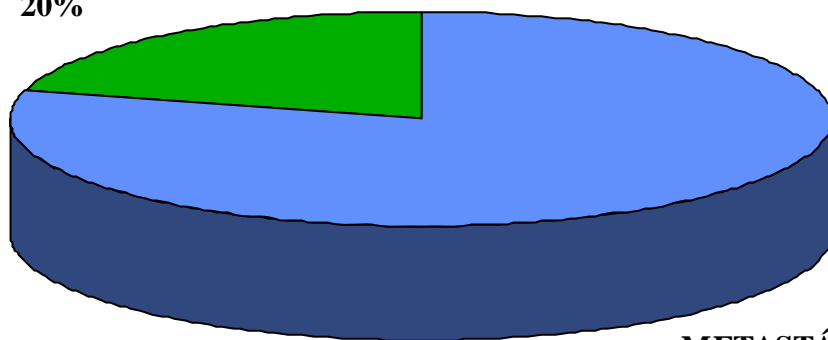
Figura 4. Localización del tumor primario

Tabla 13. Distribución de cada tipo de tumor por grupo de tratamiento.

	Lo (baja)	Hi (alta)	Placebo	Total
Mesotelioma	1	0	0	1
Sarcoma útero	0	1	0	1
Vejiga	1	0	0	1
Genitourinario	0	1	0	1
Mama	3	3	4	10
Colon	2	2	1	5
Recto	3	0	4	7
Gástrico	2	0	4	6
Vía biliar	0	0	1	1
Hepatocarcinoma	0	1	1	2
Cervix	1	0	0	1
Cabeza y cuello	4	4	3	11
Esófago	0	1	1	2
Pulmón NSLL	10	7	8	25
Pulmón SCLC	2	5	3	10
NSC HN (*)	1	0	1	2
Tiroides	0	1	0	1
Ovario	1	1	3	5
Origen desconocido	1	1	0	2
TOTAL	32	28	34	94

(*) Carcinoma de cabeza y cuello no escamoso.

**LOCALMENTE
AVANZADO
20%**



**METASTÁSICO
80%**

Figura 5. Estadio de los tumores

Tabla 14. Características de los pacientes a la entrada del estudio

EDAD		N	$\bar{X} \pm DS$	
BAJAS DOSIS		32	59,1+/-9,5	
ALTAS DOSIS		28	61,3+/-12,2	
PLACEBO		34	57,9+/-11,03	
ÍNDICE DE KARNOFSKY		N	$\bar{X} \pm DS$	
BAJAS DOSIS		32	71,4+/-8,9	
ALTAS DOSIS		28	72,3+/-11,4	
PLACEBO		34	76,9+/-8,2	
SEXO	BAJO	ALTO	PLACEBO	TOTAL
HOMBRES	24	23	22	69
MUJERES	8	5	12	25
TOTAL	32	28	34	94
PESO (Kg.) al comienzo.		N	$\bar{X} \pm DS$	
BAJAS DOSIS		32	56,2+/-9,9	
ALTAS DOSIS		28	56,2+/-10,7	
PLACEBO		34	60,8+/-8,1	
PESO HABITUAL		N	$\bar{X} \pm DS$	
BAJAS DOSIS		32	68,1+/-10	
ALTAS DOSIS		28	68,3+/-10,4	
PLACEBO		34	70,9+/-10,9	
PCI (PESO IDEAL)		N	$\bar{X} \pm DS$	
BAJAS DOSIS		32	63,1+/-5,1	
ALTAS DOSIS		28	64,1+/-5,4	
PLACEBO		34	62,1+/-6,4	
PESO AL COMIENZO COMO % DEL PESO HABITUAL		N	$\bar{X} \pm DS$	
BAJAS DOSIS		32	82,6+/-6,9	
ALTAS DOSIS		28	82,5+/-9,6	
PLACEBO		34	86+/-5,4	
PESO AL COMIENZO COMO % DEL PESO IDEAL		N	$\bar{X} \pm DS$	
BAJAS DOSIS		32	84,1 +/-14,7	
ALTAS DOSIS		28	87,8+/-14,8	
PLACEBO		34	98,1+/-12,,9	

Tabla 14a. Características de los pacientes a la entrada del estudio

PESO HABITUAL COMO % DEL PESO IDEAL	N	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	32	108+/-14,9
ALTAS DOSIS	28	106 +/-15,9
PLACEBO	34	114+/-15,3
ALTURA (cm.)	N	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	32	164,2+/-7,3
ALTAS DOSIS	28	165,4 +/-7,8
PLACEBO	34	163,5+/-9,6
TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO AL COMIENZO DEL ESTUDIO (Semanas)	N	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	30	12,3+/-18,4
ALTAS DOSIS	28	8,1+/-13,8
PLACEBO	32	12,8+/-17,1
TENSIÓN SISTÓLICA (mm Hg. (mercurio))	N (89)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	30	115,67+/-20,45
ALTAS DOSIS	26	115,77 +/-17,47
PLACEBO	33	117,88+/-17,27
TENSIÓN DIASTÓLICA (mm Hg.)	N (89)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	30	64,6+/-8,99
ALTAS DOSIS	26	65,7 +/-11,01
PLACEBO	33	68,1+/-12,61
HEMOGLOBINA (g/dl)	N (92)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	31	11,4+/-2,47
ALTAS DOSIS	28	11,9 +/-1,93
PLACEBO	33	11,2+/-1,51
LEUCOCITOS (x1000)	N (92)	$X \pm DS$
BAJAS DOSIS	31	8.745+/-4.4169
ALTAS DOSIS	28	7.500+/-4.650
PLACEBO	33	7.254+/-4.017

Tabla 14b. Características de los pacientes a la entrada del estudio

NEUTRÓFILOS (x1000)	N (91)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	31	5.967,2+/-3.691
ALTAS DOSIS	28	5.125+/-3.909
PLACEBO	32	4.703+/-3.070
PLAQUETAS (x1000)	N (91)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	30	328.33+/-180.06
ALTAS DOSIS	28	344.75 +/-169.31
PLACEBO	33	312.18+/-140.73
ALBÚMINA SÉRICA (g/dl)	N (83)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	28	3,37+/-0,55
ALTAS DOSIS	23	3,67+/-0.57
PLACEBO	32	3,6+/-0,40
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	N (42)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	17	162,0+/-27,25
ALTAS DOSIS	11	168,73 +/-23,62
PLACEBO	14	192,29+/-50,84
TRANSFERRINA (mg/dl)	N (39)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	13	193,62+/-52,74
ALTAS DOSIS	12	198,17 +/-58,48
PLACEBO	14	208,07+/-58,97
FOSFATASA ALCALINA (UI, anorm.)	N (43)	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	14	247,7+/-185,3
ALTAS DOSIS	10	209,4 +/-210,5
PLACEBO	19	229,7+/-189,5

Tabla 15. Ingesta diaria de calorías a la entrada en el estudio.

INGESTIÓN DIARIA DE CALORÍAS	N	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	30	1260+/-533,4
ALTAS DOSIS	27	1250+/-607,8
PLACEBO	31	1487+/-620,0

Tabla 16. Otras características clínicas, procesos patológicos concomitantes y tratamiento oncológico previo a la entrada en el estudio.

Alteraciones gastrointestinales	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total pacientes
(Anamnesis o examen físico)				
No	15	18	21	54
Sí	17	10	13	40
Total	32	28	34	94
Alteraciones hepatobiliares	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	24	14	20	58
Sí	8	14	14	36
Total	32	28	34	94
Diabetes	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	29	27	30	86
Sí	3	1	4	8
Total	32	28	34	94
Ingesta alcohol	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	23	17	26	66
Sí	8	11	6	25
Total	31	28	32	91

Tabla 16a. Otras características clínicas, procesos patológicos concomitantes y tratamiento oncológico previo a la entrada en el estudio.

Tabaquismo	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	15	15	22	52
Sí	17	13	12	42
Total	32	28	34	94
Náusea y Vómitos	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	30	27	29	86
Sí	2	1	5	8
total	32	28	34	94
Alteraciones Tracto GI superior	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	28	27	32	87
Sí	4	1	2	7
Total	32	28	34	94
Disfagia	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	31	25	33	89
Sí	1	3	1	5
Total	32	28	34	94
Uso antiácidos y/o laxantes	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	23	22	20	65
Sí	9	6	14	29
Total	32	28	34	94
Esteroides	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	26	21	31	78
Sí	1	3	0	4
Sólo con quimioterapia	5	4	3	12
Total	32	28	34	94

Tabla 16b. Otras características clínicas, procesos patológicos concomitantes y tratamiento oncológico previo a la entrada en el estudio.

Metoclopramida y afines	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No	26	23	30	79
Sí	6	5	4	15
Total	32	28	34	94
Previa Radioterapia	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
Sí	8 (>30 Gy)	7 (>30 Gy)	5 (>30 Gy)	20
Total	8	7	5	20
Quimioterapia previa	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
Ninguna	22	21	20	63
Platino (*)	3	2	7	12
No-platino (**)	7	5	7	19
Total	32	28	34	94
Estatus del tumor a la entrada en el estudio	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No disponible	2	1	1	4
Respuesta completa (RC)	0	1	0	1
Respuesta parcial (RP)	2	0	2	4
Enfermedad Estable (EE)	3	2	2	7
Enfermedad progresiva (EP)	21	22	28	71
Total	28	26	33	87

(*) Quimioterapia basada en cisplatino

(**) Quimioterapia no basada en cisplatino

Tabla 17. Enfermedades previas y anormalidades en el examen físico a la entrada en el estudio.

VARIABLE	N	S/FREQ	%
ENFERMEDADES PREVIAS Y ANORMALIDADES EN EL EXAMEN FÍSICO (AL COMIENZO)			
CARDIOVASCULAR			
NO	78	94	82,98
SI	16		17,02
BRONCOPULMONAR			
NO	36	94	38,30
SI	58		61,70
GASTROINTESTINAL			
NO	54	94	57,45
SI	40		42,55
HEPATICOBILIAR			
NO	58	94	61,70
SI	36		38,30
GENITOURINARIO			
NO	84	94	89,36
SI	10		10,64
PIEL Y MUCOSAS			
NO	71	94	75,53
SI	23		24,47
MUSCULOESQUELÉTICO			
NO	78	94	82,98
SI	16		17,02

Tabla 17a. Enfermedades previas y anomalías en el examen físico a la entrada en el estudio.

NEUROLÓGICO (excluidas
parestias/disestesias)

NO	77	94	81,91
SI	17		18,09

PSIQUIÁTRICO (Trastorno mayor)

NO	94	94	100
SI	0		0

INMUNOLÓGICO

NO	94	94	100
SI	0		0

ADICCIONES

NO	66	91	72,53
ALCOHOL	22		24,18
BENZODIACEPINA	1		1,10
OPIÁCEOS	1		1,10

ALERGIA

NO	89	94	94,68
ANTIBIÓTICOS	3		3,19
MEDICAMENTOS Y OTRAS SUBSTANCIAS	1		1,06
ALIMENTO	1		1,06

EENT (ojos, oídos, nariz y garganta)

NO	87	94	92,55
SI	7		7,45

TABAQUISMO

NO	52	94	55,32
SI	42		44,68

Duración del tratamiento.

La duración de tratamiento tuvo una media de 105 días (rango 1-329 días). Veintisiete pacientes recibieron tratamiento 70 días o menos y 36 enfermos más de 210 días. Todos los pacientes recibieron quimioterapia previa (31 enfermos) o estaban bajo tratamiento quimioterápico a la entrada del estudio (76 enfermos). Más de la tercera parte (39 pacientes) fueron tratados con combinaciones de cisplatino (tabla 18). Todos los pacientes tomaron durante el estudio otros fármacos, entre ellos, analgésicos opioides y antiinflamatorios no esteroideos (62 enfermos) (tabla 19 y 19a). Los enfermos que se mantuvieron en el estudio al menos hasta la primera visita fueron 79. Por encima de 10 semanas (días 71 a 98) sólo se mantuvieron en el estudio 50 pacientes. Las pérdidas de enfermos se distribuyeron de forma homogénea entre los tres grupos. Las causas de pérdida de pacientes fueron debidas a progresión de la enfermedad (la mayoría de los casos), abandono del tratamiento (13 pacientes) y efectos secundarios relacionados con la medicación en estudio (5 pacientes).

Tabla 18. Tratamientos oncológicos durante el estudio.

Radioterapia simultánea	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
Sí	5 (3>30 Gy)	0	0	5
Total	5	0	0	5
Quimioterapia administrada durante el estudio (n= 76 pacientes).		N (pacientes)	%	
CDDP (cisplatino)		39	25,8	
Carboplatino		3	2,0	
VP-16		11	7,3	
Adria/Epirubicina		19	12,6	
5-FU		18	11,9	
CTX		4	2,6	
IFOSFAMIDA		8	5,3	
INTERFERON ALFA		2	1,3	
MITOMICINA-C		8	5,3	
MITOXANTRONE		5	3,3	
VCR (Vincristina)		3	2,0	
VBL (vinblastina)		2	1,3	
Vindesina		8	5,3	
MTX (Metotrexate)		5	3,3	
BLM (Bleomicina)		1	0,7	
Mitonafide		5	3,3	
Utefos (Ptorafur/Uracilo)		10	6,6	

Tabla 19. Otros fármacos administrados a la entrada en el estudio.

VARIABLE	N	S/FREQ	%
----------	---	--------	---

OPIÁCEOS, CODEINA, OTROS ANALGÉSICOS NO ESTEROIDEOS

NO	30	92	32,61
SI	62		67,39

ANTIÁCIDOS, LAXANTES

NO	65	94	69,15
SI	29		30,85

BENZODIACEPINAS Y ANTIDEPRESIVOS

NO	62	94	65,96
SI	32		34,04

DIURÉTICOS

NO	85	94	90,43
SI	9		9,57

RANITIDINA, CIMETIDINA

NO	71	94	75,53
SI	23		24,47

CORTICOESTEROIDES

NO	78	94	82,98
SI	4		4,26
SOLO CON QUIMIOTERAPIA	12		12,77

ONDANSETRON

NO	88	94	93,62
SI	6		6,38

FENOTIACIDAS

NO	79	94	84,04
SI	15		15,96

INSULINA

NO	92	94	97,87
SI	2		2,13

NO ESTEROIDES

NO	76	94	80,85
SI	18		19,15

Tabla 19a. Otros fármacos administrados a la entrada en el estudio.

VARIABLE		N	S/FREQ	%
SALES DE HIERRO				
NO	88	94	93,62	
SI	6		6,38	
DIGOXINA				
NO	92	94	97,87	
SI	2		2,13	
ANTIBIÓTICOS				
NO	82	94	87,23	
SI	12		12,77	
HORMONAS TIROIDEAS				
NO	93	94	98,94	
SI	1		1,06	
G-CSF				
NO	92	94	97,87	
SI	2		2,13	

Ingesta calórica.

Con relación a la ingesta calórica diaria y factores que afectan al consumo y/o pérdidas nutritivas, en la [tabla 20](#) se presentan estos últimos en el período basal, sin diferencias significativas entre los grupos. Los factores que modifican la ingesta de comida mejoraron y se mantuvieron con mejoría durante todo el estudio en los dos grupos de tratamiento con acetato de megestrol ([figura 6](#)).

Sin embargo, el grupo placebo presentó, a la entrada en el estudio, una tendencia a una ingestión diaria de calorías superior a los grupos de tratamiento, aunque esta tendencia no fue significativa (1487 versus 1260 y 1250, respectivamente) ([tabla 15](#)). En la [tabla 21](#) y [figura 7](#) se recogen la evolución de la ingesta calórica durante el estudio en los tres grupos. Los pacientes tratados con acetato de megestrol, en ambas dosis, mostraron las más importantes mejoras respecto a la ingesta calórica, a pesar de que ésta

mostró mejores valores de inicio en el grupo placebo respecto a los grupos de tratamiento.

Tabla 20. Factores relacionados con la ingesta e ingestión diaria de calorías a la entrada en el estudio.

Puntuación sobre los factores que influyen la ingesta.	N	$\bar{X} \pm DS$
BAJAS DOSIS	31	6,7 +/-6,7
ALTAS DOSIS	28	8,4+/-4,6
PLACEBO	34	5,8+/-6,2

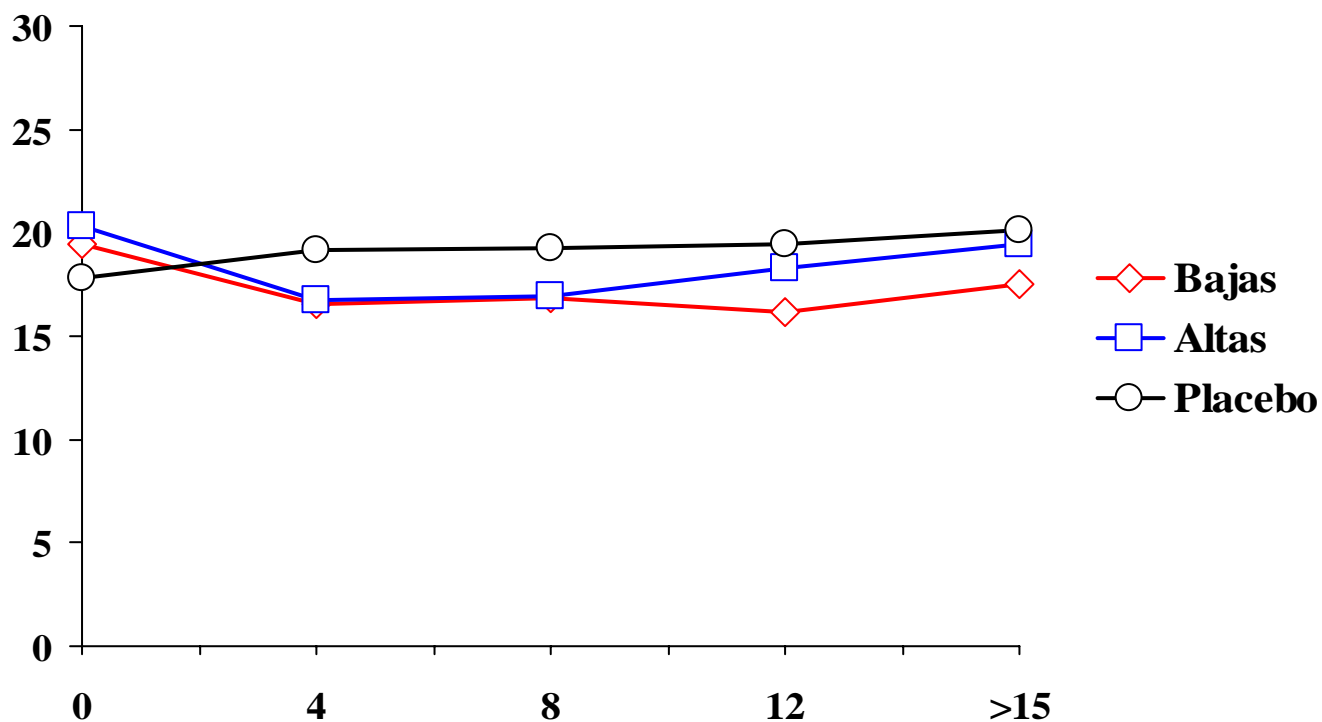
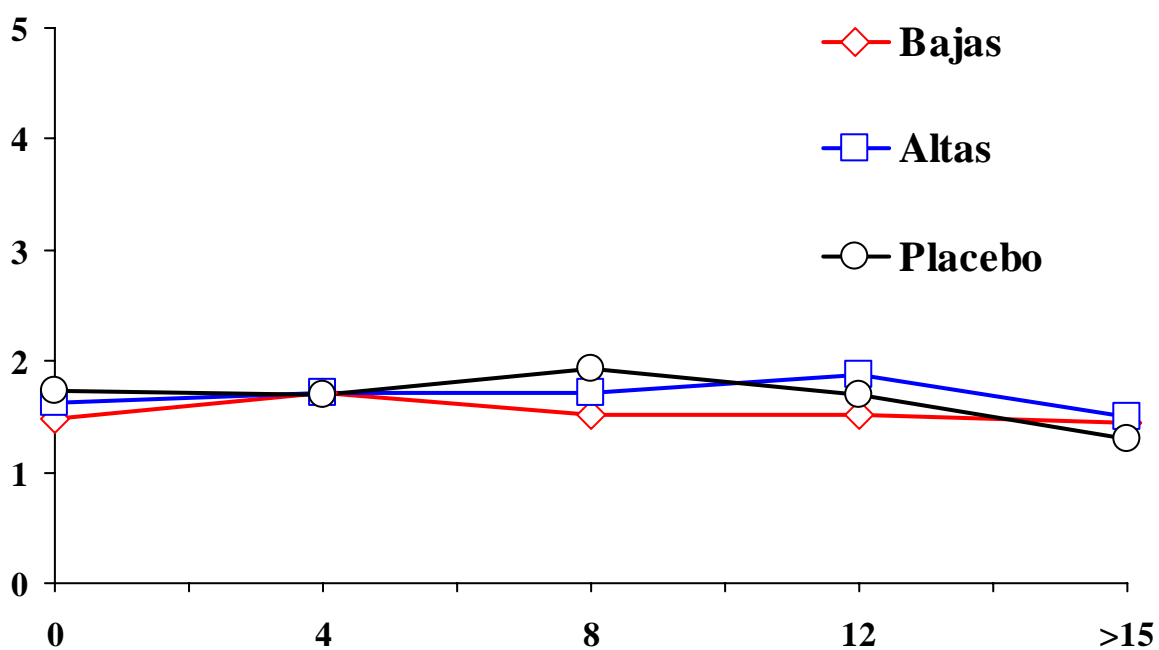


Figura 6. Factores que afectan a la ingesta. En el eje vertical se representa la puntuación asignada (ver tabla 9) y en el eje horizontal, el tiempo (semanas).

Tabla 21. Evolución de la ingesta de calorías durante el estudio

		Dosis Bajas (Lo)	Dosis Altas (Hi)	Placebo
T1	0 semanas	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,5
T2	4 semanas	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,4
T3	8 semanas	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,4
T4	12 semanas	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,2
T5	>15 semanas	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,3

**Figura 7.** Ingesta calórica durante el estudio. En el eje vertical se representa la ingesta de calorías diarias y en el eje horizontal, el tiempo en semanas (ver tabla 21).

Apetito, peso y otras características clínicas y de laboratorio.

El apetito a la entrada en el estudio fue catalogado como muy escaso (22 enfermos), escaso (41 pacientes) o regular (20 pacientes). Durante el estudio, el grado del apetito sufrió en los grupos de tratamiento con acetato de megestrol los incrementos más significativos (figura 8), en particular en el primer mes de tratamiento ($p=0.0013$).

Respecto al peso, 81 pacientes presentaron un peso entre 60 y 90% del peso corporal previo a la pérdida ponderal no intencional (PCP) a la entrada en el estudio, pero sólo el peso inicial fue menor del 85% respecto al peso corporal ideal (PCI) en 33 enfermos. El resto de los pacientes presentaron un peso ligeramente inferior, igual o superior a su PCI. La evolución del peso absoluto muestra que los grupos tratados con acetato de megestrol evidenciaron un incremento en el peso desde el primer mes, que posteriormente se mantiene, frente a un descenso en el grupo placebo, que puede apreciarse desde el primer mes del estudio (tabla 22 y figura 9). Cuando se comparó la evolución del peso relativo respecto al basal de los dos grupos de tratamiento frente a placebo, se observó una mejoría significativa durante los tres primeros períodos de observación ($p=0.006$, $p=0.03$, y $p=0.024$, respectivamente) (figura 10).

El estado general, valorado según la escala de Karnofsky, se mantuvo durante los tres primeros meses en los grupos de tratamiento, empeorando a partir del cuarto mes, mientras que empeoró en el grupo placebo desde el primer mes (figura 11).

No se observaron diferencias desde un punto de vista estadístico significativas en las cifras de enzimas hepáticas, ni en la respuesta al tratamiento, o el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad a la entrada en el estudio.

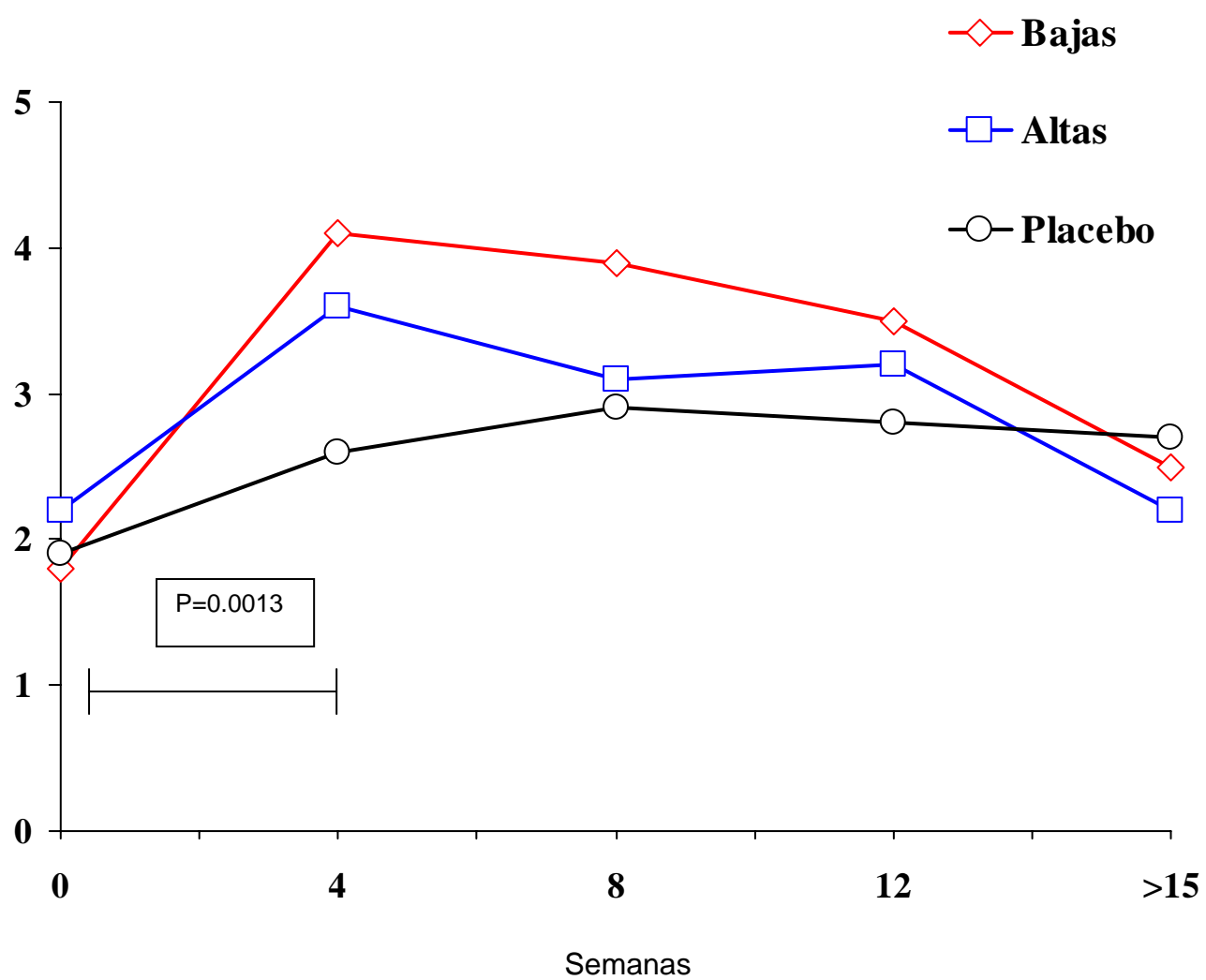
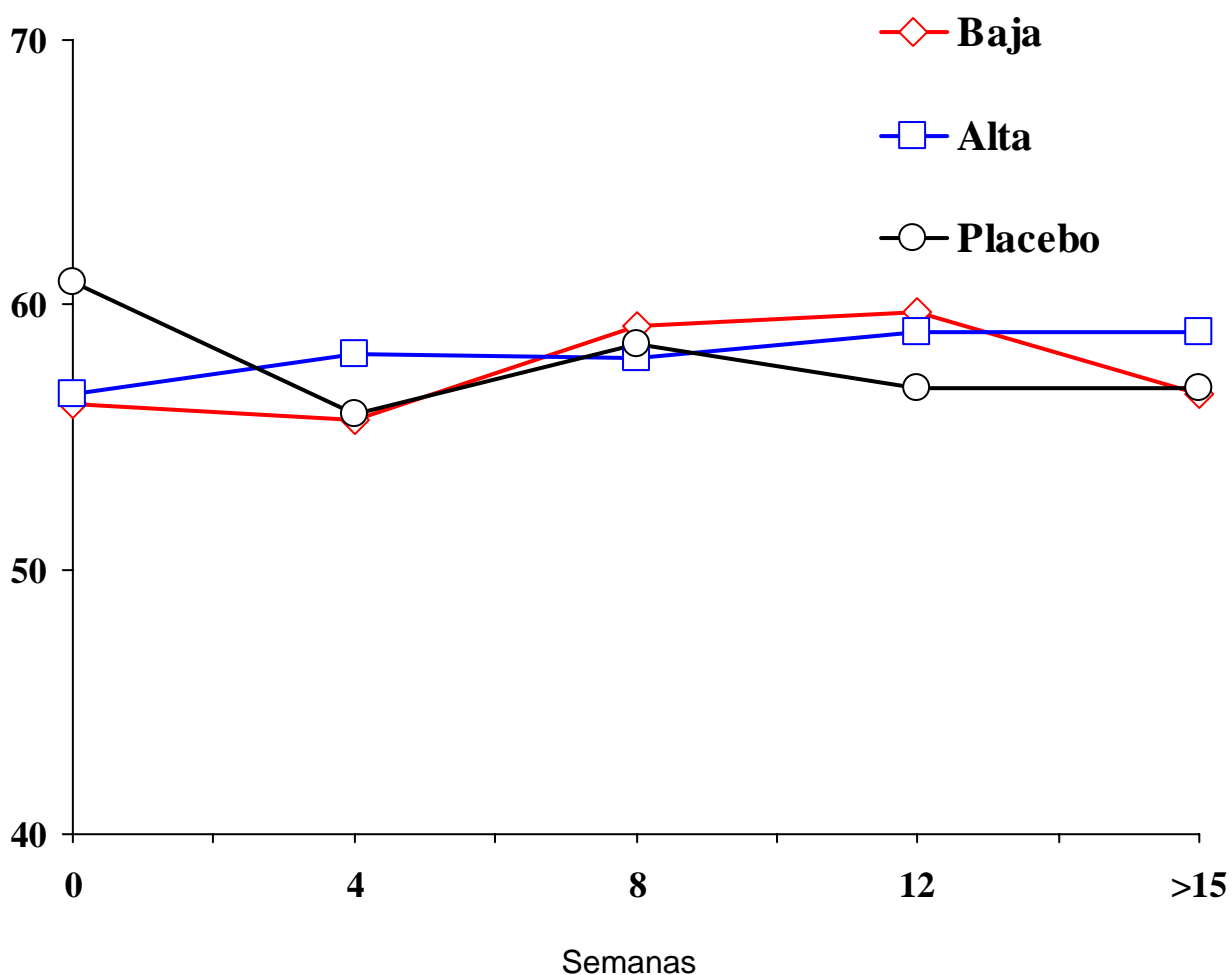
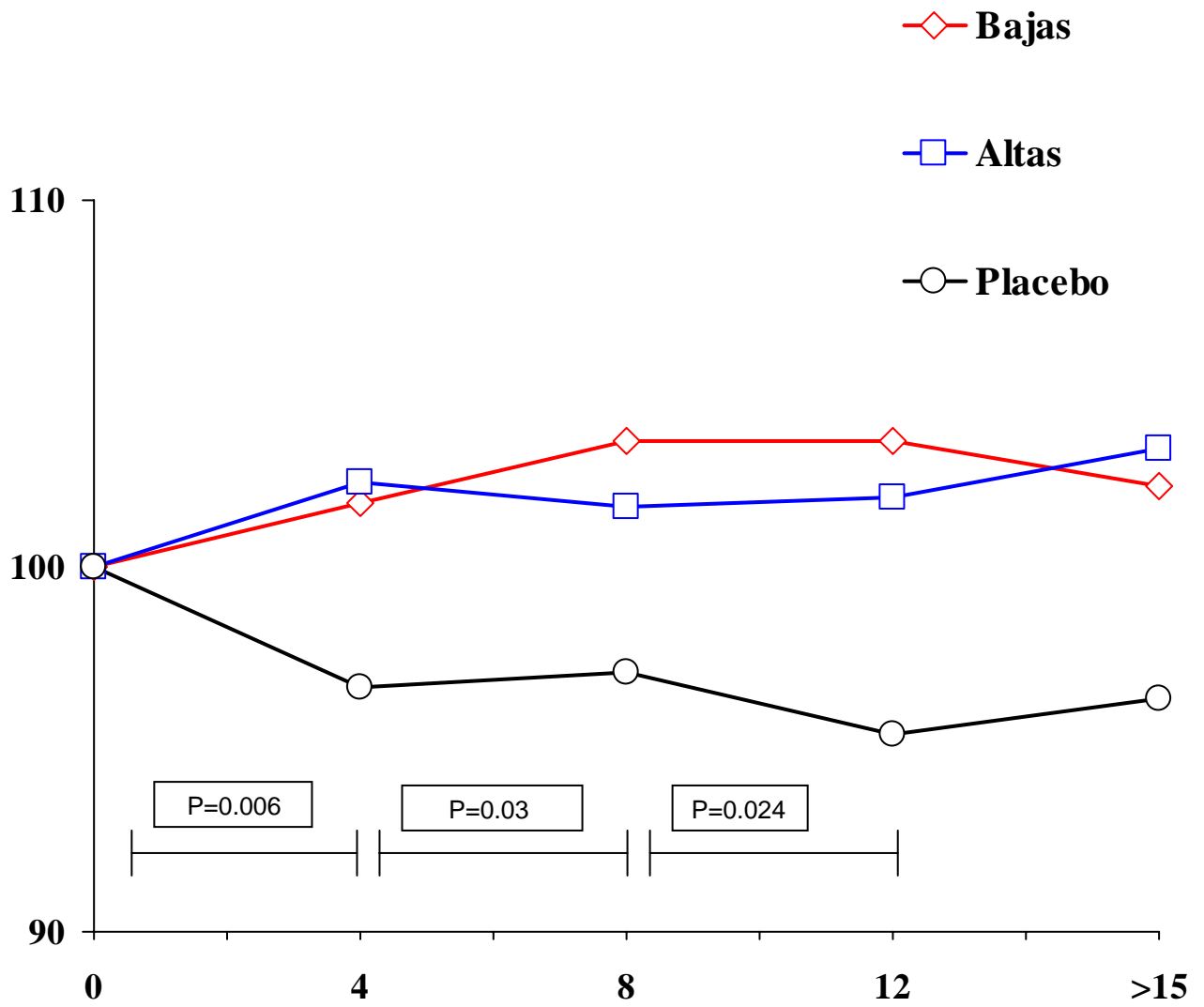


Figura 8. Evolución del grado de apetito en la escala categórica de valoración.

Tabla 22. Evolución del peso (absoluto) durante el estudio (kg).

		Bajas Dosis (Lo)	Alta Dosis (Hi)	Placebo
T1	0 semanas	56,2 ± 10,2	56,6 ± 10,6	60,8 ± 8,1
T2	4 semanas	55,6 ± 10,1	58,1 ± 13,1	55,9 ± 12,9
T3	8 semanas	59,2 ± 9	57,9 ± 8,9	58,5 ± 8,8
T4	12 semanas	59,7 ± 9,7	58,9 ± 9,1	56,8 ± 7,9
T5	>15 semanas	56,3 ± 10,9	58,9 ± 12,5	56,8 ± 7,9

**Figura 9. Modificación del peso absoluto durante el estudio. En el eje vertical se representa el peso en Kg., y en el vertical, el tiempo en semanas.**



[Figura 10.](#) Cambio en el peso como % peso inicial (peso relativo).

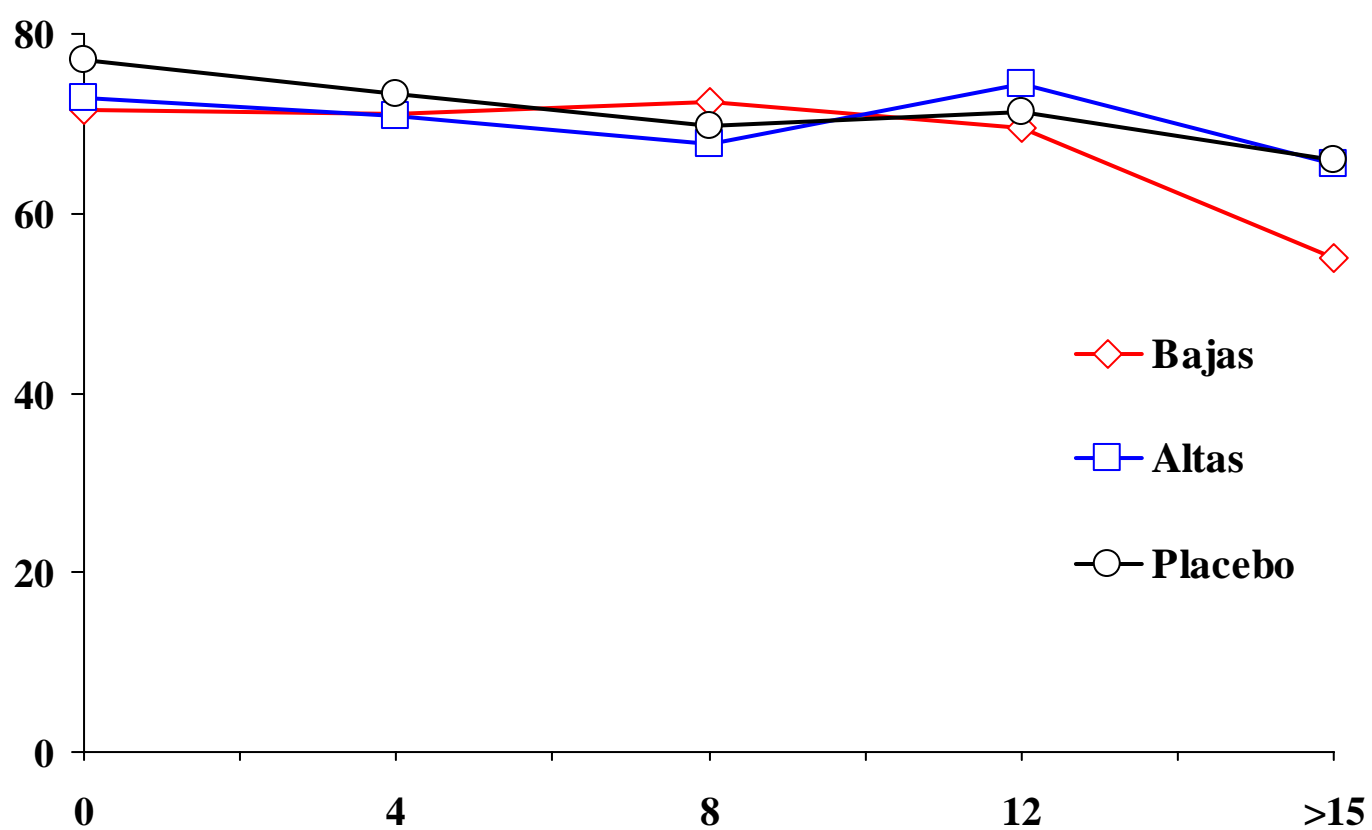
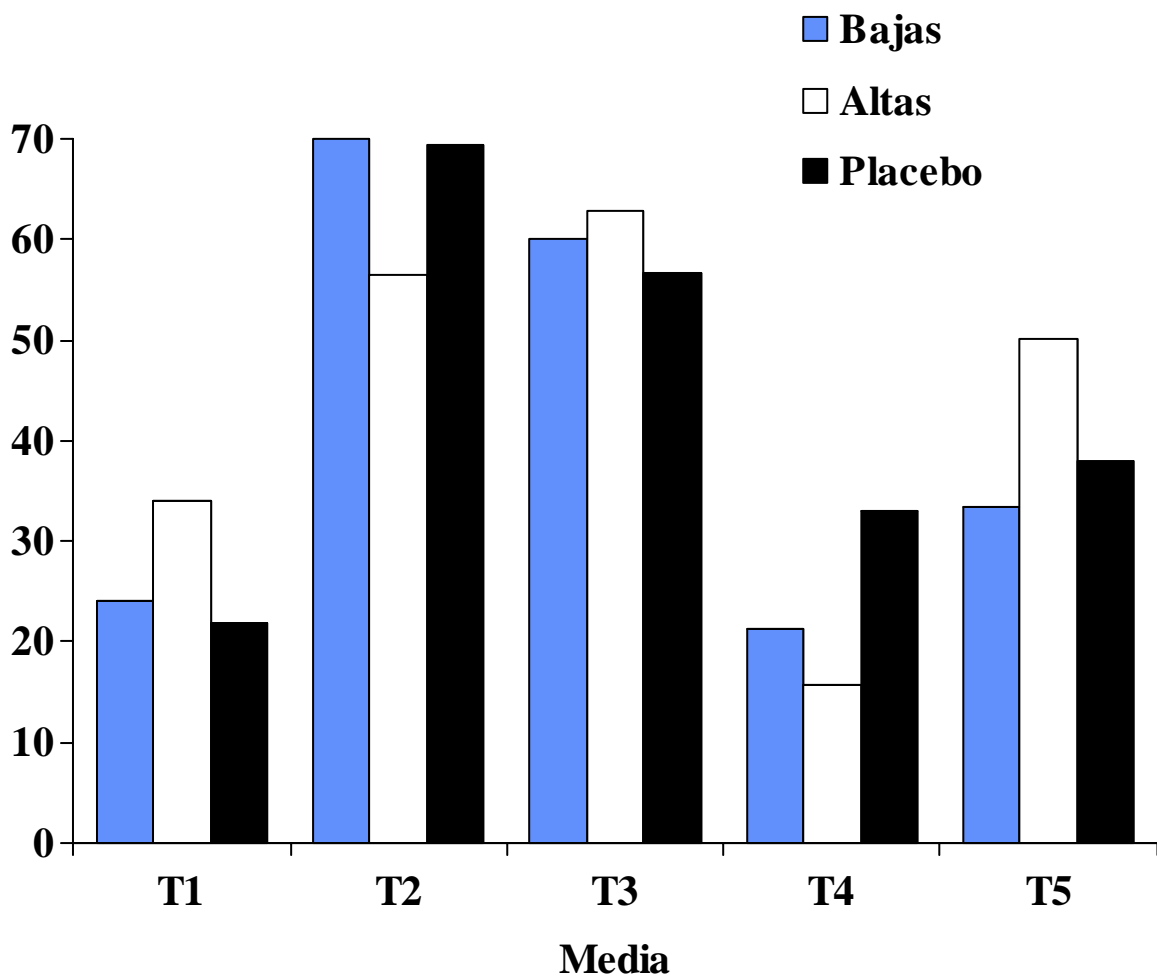


Figura 11. Evolución del estado general durante el estudio, según el índice Karnofsky (%).

Análisis del estudio de calidad de vida.

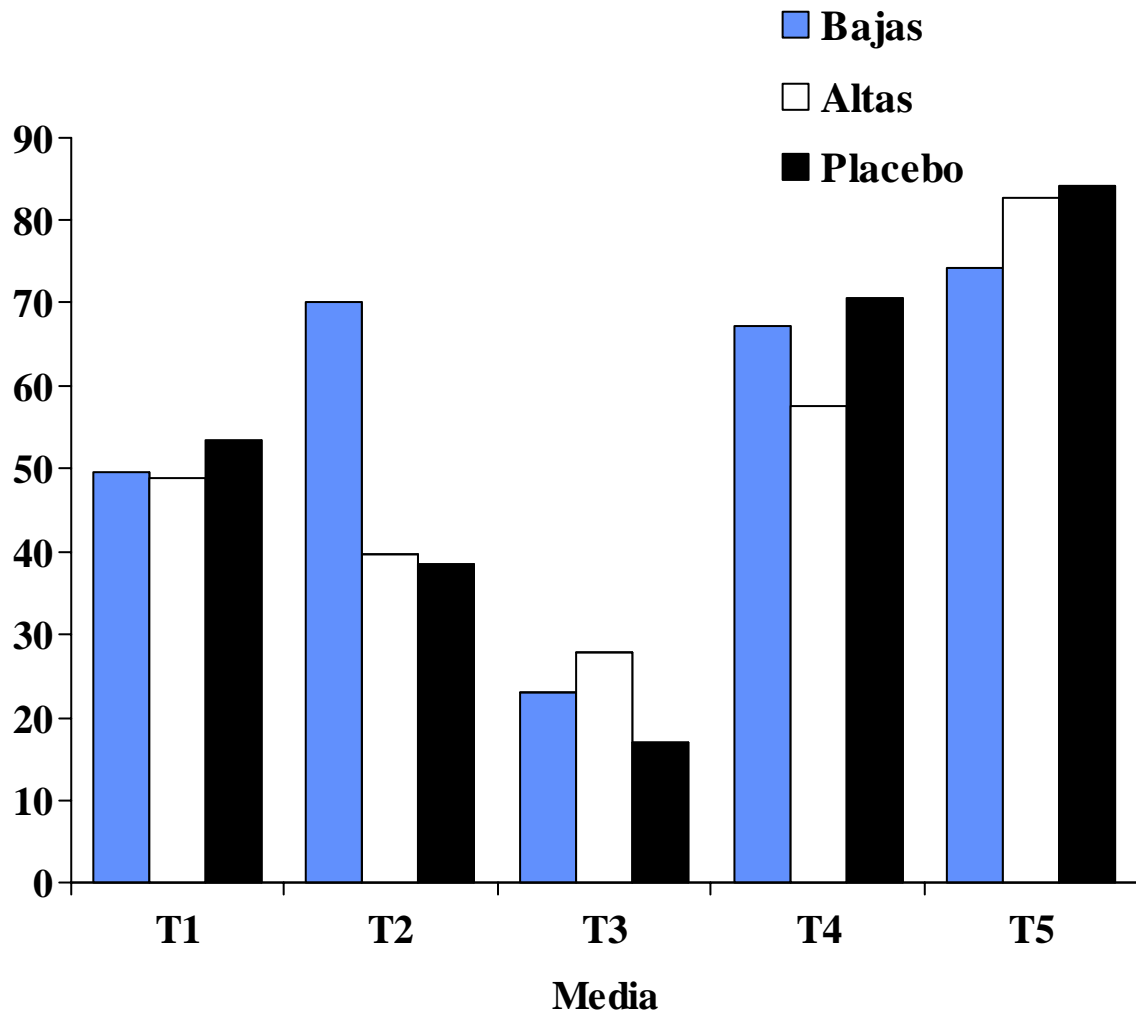
Para el análisis de calidad de vida, se utilizó la escala LASA en cada visita ([tabla 5](#)), formada por 29 preguntas, y que incluía cuestiones específicas acerca del apetito, ingesta calórica, náusea, vómitos, y preocupación sobre el peso. Las cuestiones fueron medidas de 0 a 100 mm sobre la base de las marcas de los pacientes sobre las mismas. Para su evaluación, los parámetros se agruparon arbitrariamente para un posterior análisis de regresión lineal, en cuatro grupos diferentes: Relacionados con el estado general, nutricionales, relacionados con la quimioterapia, y estado de ánimo y opiniones. No se encontraron en los análisis comparativos diferencias significativas entre los grupos. Es de resaltar, sin embargo, que los valores medios mostraron una tendencia general, sorprendentemente paralela o aún superponible para los tres grupos en las respuestas a la mayoría de las cuestiones, algunas de las cuales se muestran en las [figuras 12 a la 20](#).

Con relación al apetito, los resultados sugieren un efecto placebo en las escalas analógicas visuales (no diferencias entre los tres grupos), a diferencia de los resultados en la escala categórica, tal como se puede observar en la comparación de las [figuras 8 y 19](#). El efecto de la medicación sobre el apetito no fue significativamente más pronunciado que el placebo en las escalas analógicas visuales.



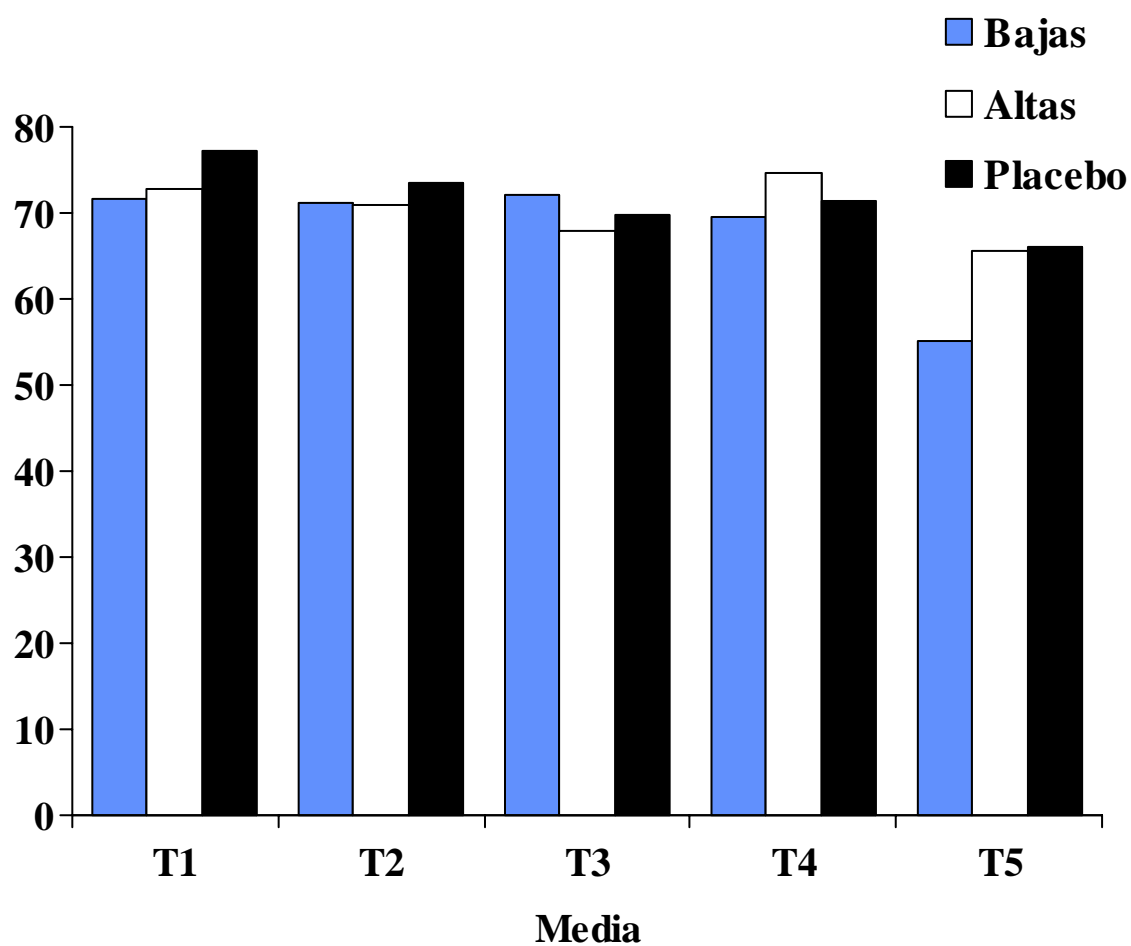
T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

Figura 12. Escala LASA para la valoración de la calidad de vida. ¿En qué medida está usted capacitado para hacer las cosas que le gustan?



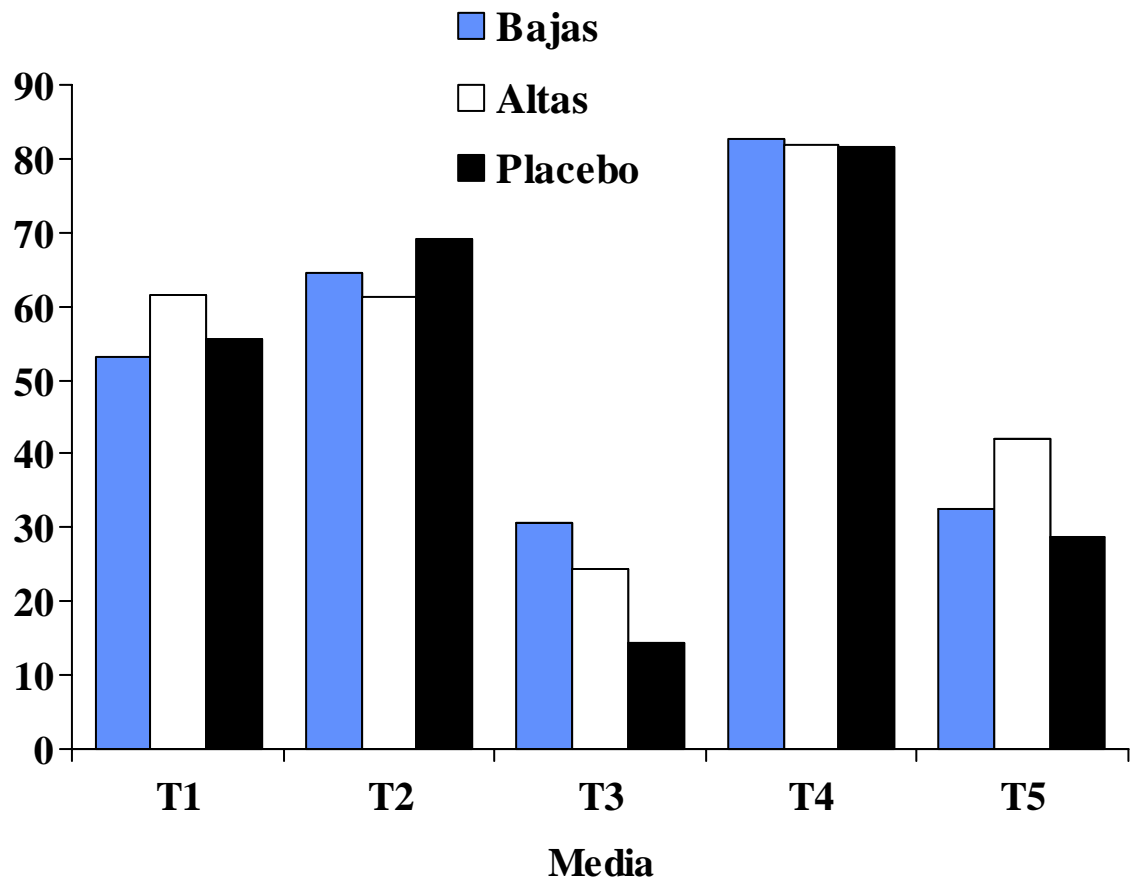
T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

[Figura 13.](#) Escala LASA. ¿Cuánta fortaleza tiene usted?



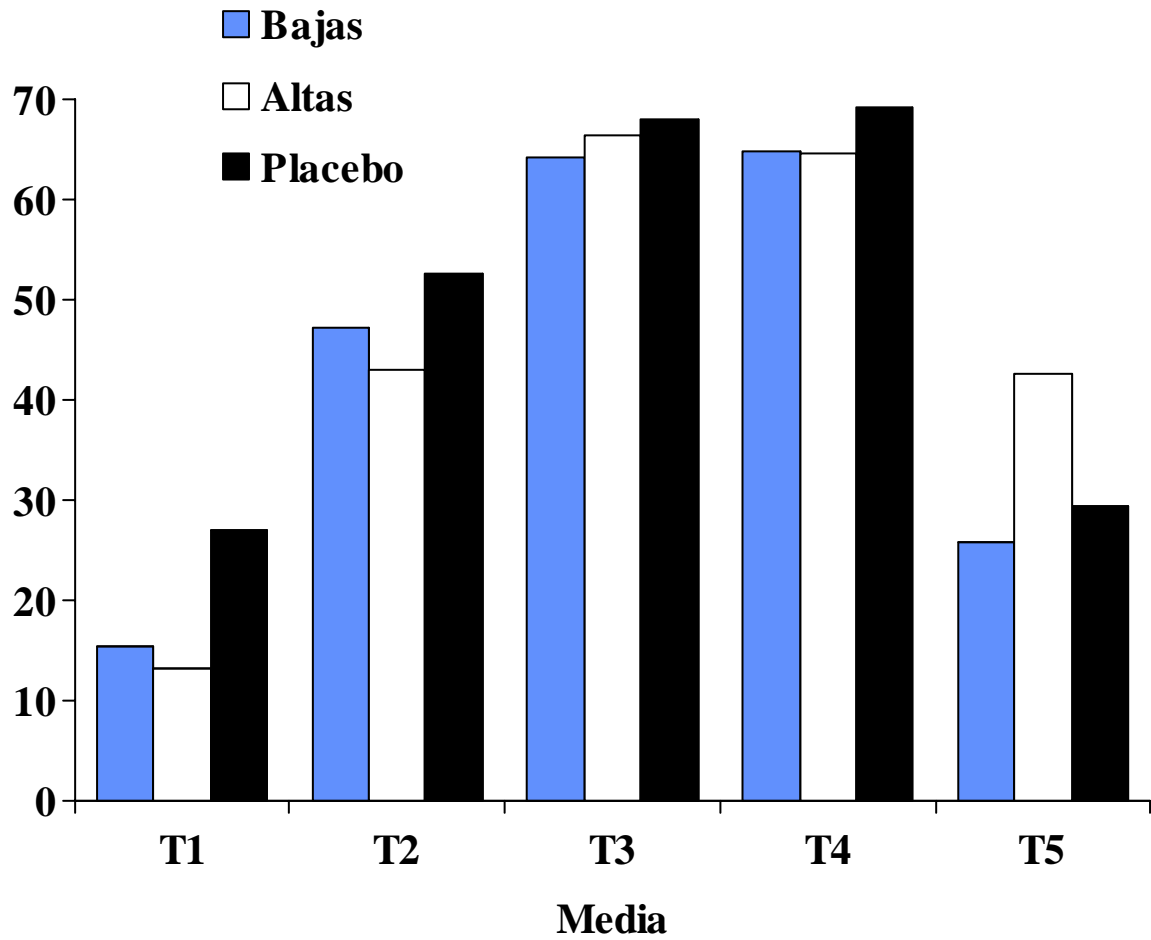
T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

[Figura 14.](#) Escala LASA. Estado general (índice Karnofsky)



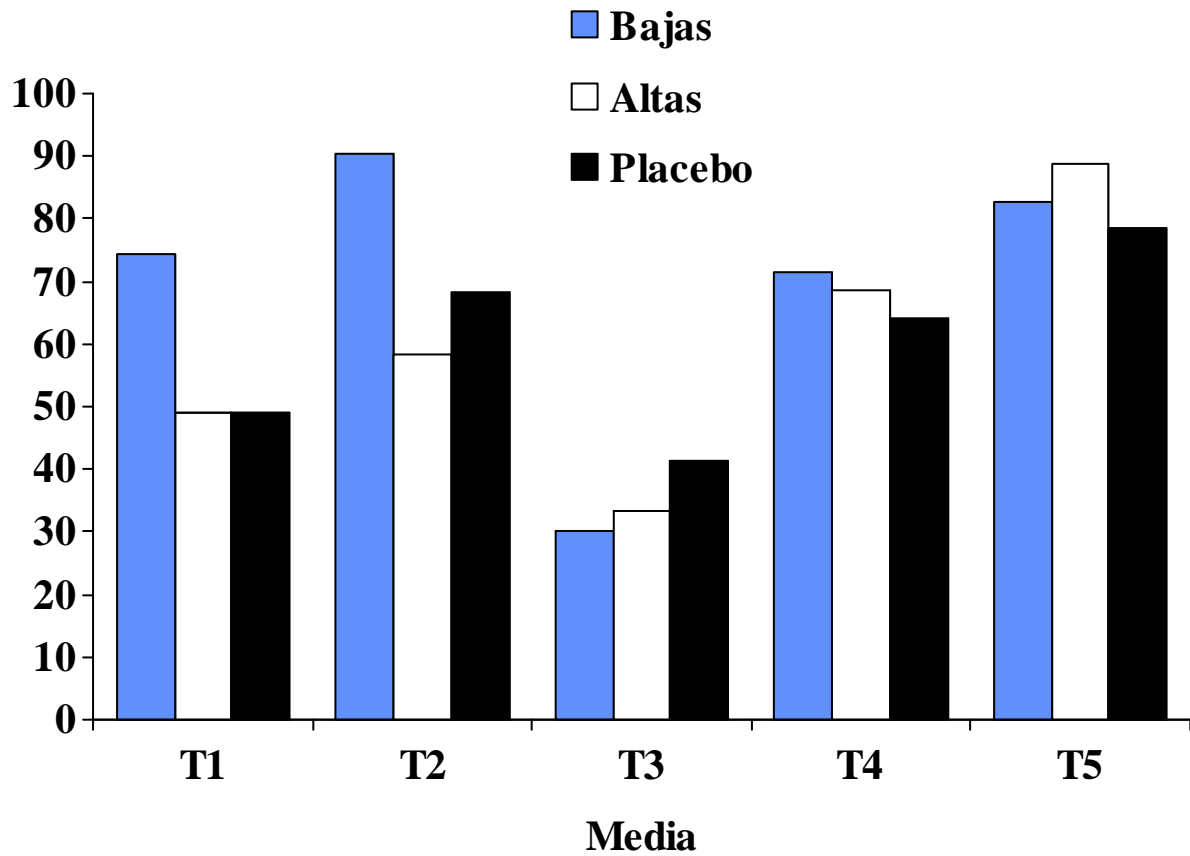
T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

Figura 15. Escala LASA. ¿Cuánto está disfrutando de la vida?



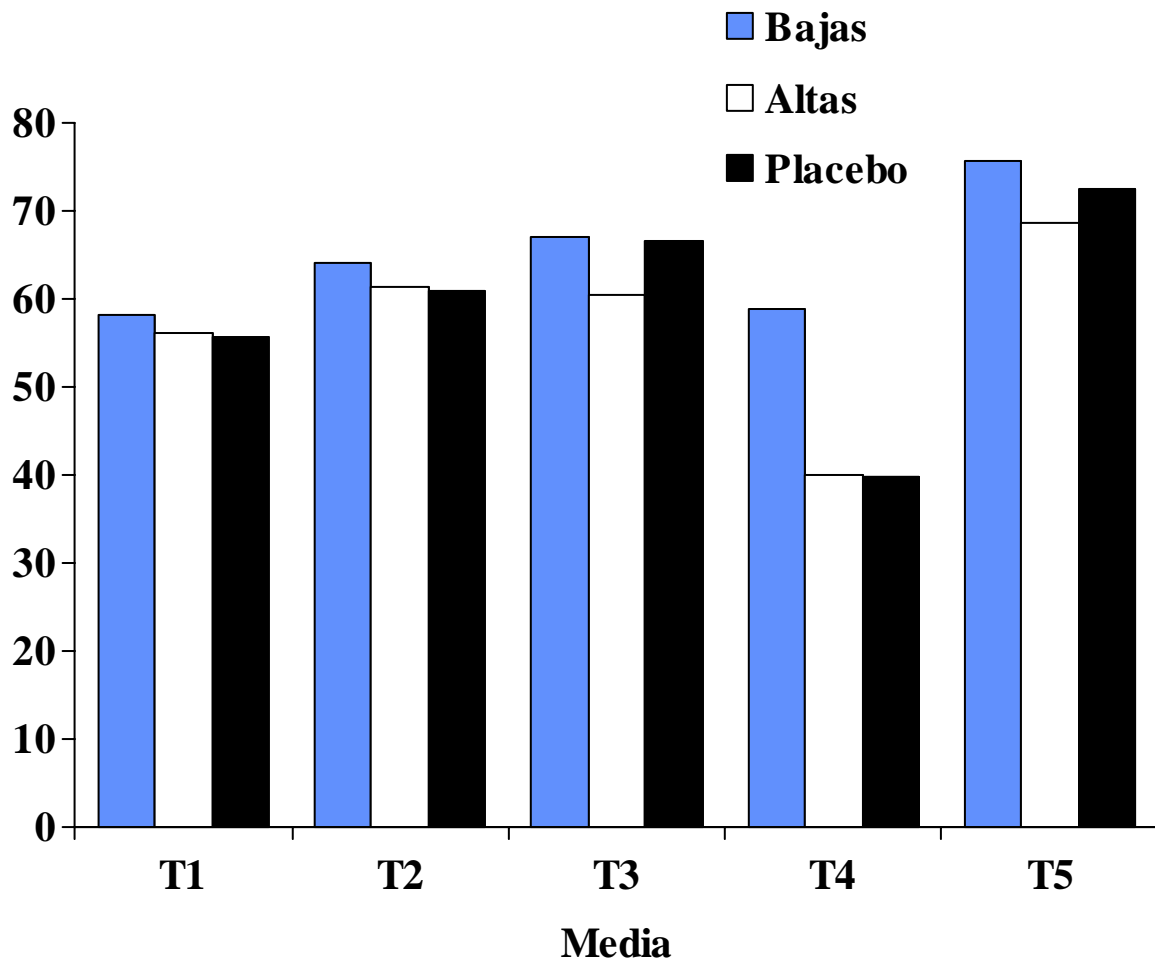
T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

Figura 16. Escala LASA. ¿Se cansa con facilidad?



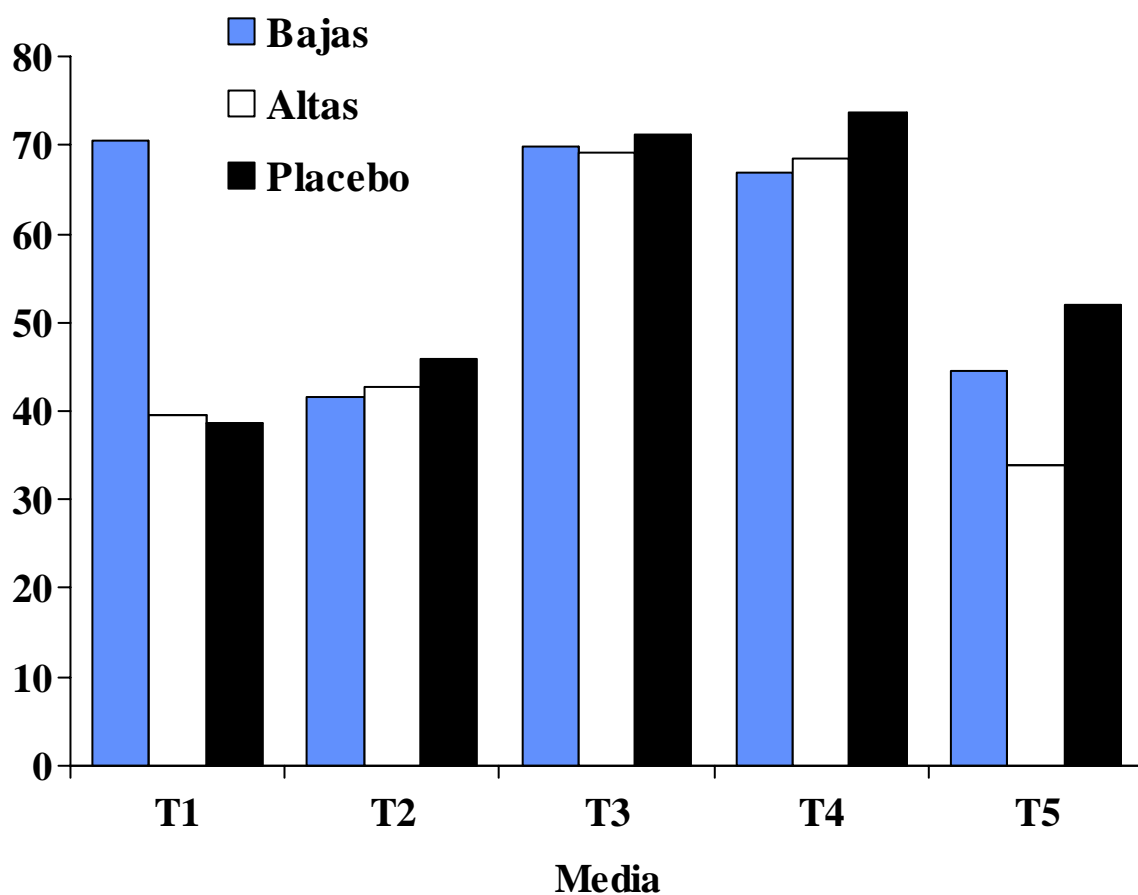
T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

Figura 17. Escala LASA. ¿Es usted capaz de cuidar de sus necesidades personales?



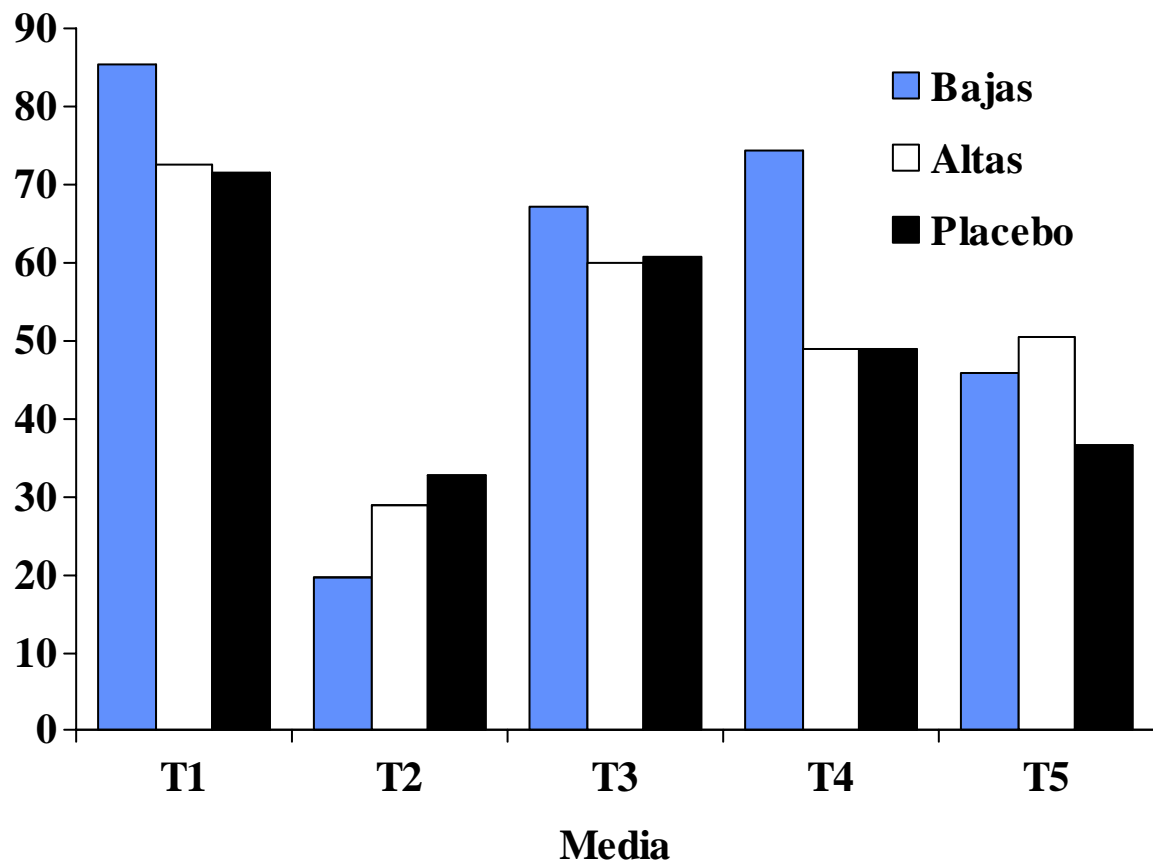
T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

Figura 18. Escala LASA. ¿Es usted capaz de andar o moverse por su habitación o casa?



T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

Figura 19. Escala LASA. ¿Cuánto apetito tiene?



T1: visita inicial. T2: visita a las 4 semanas. T3: visita a las 8 semanas. T4: visita a las 12 semanas. T5: visita > 15 semanas (salida del estudio)

Figura 20. Escala LASA ¿Tiene náuseas?

Análisis estadísticos estratificados y de regresión multivariante.

Además de los análisis realizados que se han mencionado con anterioridad, se repitieron los estudios estadísticos incluyendo los siguientes análisis: peso, estado general, cambios en el estado físico, puntuación con respecto a los factores que modifican la ingesta, edema, elevación de enzimas hepáticas, respuesta y test de calidad de vida LASA, con el peso, calidad de vida LASA y apetito como variables dependientes. El análisis fue repetido con diferentes estratificaciones según sexo, diagnóstico, tratamiento con platino o antraciclinas, y pérdida de peso inicial (mayor o menor del 15% del PCI). No se observaron agrupamientos ni diferencias significativas. Las únicas correlaciones significativas que se encontraron fueron entre el peso y la ingesta calórica en los grupos de tratamiento ($n=44$, $R=.387$, $p=0.009$, $y=.98+.43x$) y en el grupo placebo ($n=24$, $R=.432$, $p=0.035$, $y=.96+.36x$), así como con la respuesta a la pregunta ¿usted come lo suficiente? ($n=39$, $R=.423$, $p=0.007$, $y=.5+.53x$).

Edema

Aunque no se efectuaron estudios sobre la composición corporal en los pacientes, se consideró que la ganancia de peso en los enfermos se debió más a un incremento en la masa corporal que a una retención excesiva de líquidos, debido a la estimulación del apetito, la mejoría en la ingesta calórica, y a la falta de diferencias significativas en el incremento del edema respecto al basal, así como a la distribución homogénea de los diferentes grados de edema en los tres grupos durante el estudio ([tablas 23 y 24](#)). En la [tabla 25](#) se muestra el incremento del edema a lo largo del estudio según los grupos terapéuticos.

Tabla 23. Edema (basal). Cifras absolutas y distribución por grupos terapéuticos.

EDEMA AL COMIENZO DEL ESTUDIO				
Grado	*0	34	93	36,56
	*1	49		52,69
	*2	6		6,45
	*3	2		2,15
	*4	2		2,15
Edema	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
0	9	13	12	34
1	20	15	14	49
2	1	0	5	6
3	1	0	1	2
4	1	0	1	2
Total	32	28	33	93

Tabla 24. Evolución del edema durante el estudio.

	T1	T2	T3	T4	T5
0	31	25	27	25	23
1	48	23	20	7	9
2	5	7	7	7	3
3	1	4	5	2	3
4	2	2	0	2	1
5	0	0	0	0	0

Tabla 25. Incremento del edema durante el período de tratamiento según los grupos terapéuticos.

Edema	Bajas dosis	Altas dosis	Placebo	Total
No incremento	16	13	19	48
Incremento	14	12	14	40
Total	30	25	33	88 (*)

(*) 6 casos tienen datos incompletos.

Toxicidad

Los efectos secundarios asociados a la medicación o a los tratamientos oncológicos como quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia, fueron registrados a la entrada en el estudio y durante todas las visitas. Los efectos colaterales asociados al tratamiento de acetato de megestrol han sido poco frecuentes y ajustados a lo que podría esperarse en esta población de pacientes, como elevación de la tensión arterial en un caso que recibía altas dosis (hi), disnea en 3 pacientes que recibían dosis bajas (lo), impotencia en 1 paciente que recibía dosis bajas (lo) y síntomas digestivos leves (1 paciente). No se observaron indicios de insuficiencia suprarrenal. En 5 enfermos, los eventos tóxicos relacionados con el fármaco constituyeron motivo de retirada del tratamiento, como intolerancia digestiva (náuseas, pirosis) en un paciente (altas dosis, hi), y episodios tromboembólicos en 4 pacientes: Una trombosis venosa profunda (bajas dosis, lo) y tres accidentes vasculocerebrales (2 bajas dosis, lo, 1 altas dosis, hi).

Discusión

DISCUSION

Acetato de megestrol, a las dosis estudiadas en este ensayo, se asocia a un incremento del peso, a una mejora del apetito y de la ingesta calórica en enfermos con cáncer locoregional avanzado o metastásico, no hormonodependiente, aunque no modifica la calidad de vida de manera significativa. No se han observado diferencias substanciales entre la dosis de 960 y 480 mg. Este beneficio es añadido al posible efecto beneficioso de la terapia antitumoral, ya que la respuesta al tratamiento se distribuyó de manera uniforme entre los grupos de tratamiento, y no se halló correlación entre la respuesta a la terapia antitumoral, o tratamiento con antraciclinas y cisplatino y grupo terapéutico.

Aunque hoy día el tipo de tumor parece ser importante con relación al gasto energético basal, y así, se han descrito diferencias entre distintos tipos tumorales, como en caso de los cánceres gástricos o colorectales, cuyos gastos energéticos basales no están aumentados, mientras que en cáncer de páncreas o de pulmón sí presentan un mayor gasto energético basal con respecto a sujetos sanos, y por tanto, diferentes tipos tumorales podrían ser objeto de estudios específicos de eficacia, este estudio no estaba diseñado para investigar diferencias terapéuticas según el tipo tumoral y el pequeño número de pacientes incluidos en el ensayo no permitió un análisis de eficacia por tipo tumoral (103, 104).

Hasta el momento, se han comunicado 22 ensayos en los que se ha comparado acetato de megestrol a diferentes dosis con placebo, o en los que se compara acetato de megestrol frente a otras terapias para la evaluación del valor de diferentes tratamientos farmacológicos en el síndrome de la anorexia y caquexia. En el tratamiento de este síndrome se han utilizado, además de los progestágenos, como acetato de megestrol o medroxiprogesterona, esteroides (105), esteroides anabólicos (106), ciproheptadina, sulfato de hidracina (107), pentoxifilina (108), agentes procinéticos (107), y nuevos

tratamientos con fármacos como clenbuterol (109), talidomida (107, 110) o el ATP (111).

El acetato de megestrol es un derivado sintético, activo por vía oral, de la hormona natural progesterona. Al igual que la medroxiprogesterona o los corticosteroides, se le considera un agente estimulante del apetito. Posee un espectro de propiedades biológicas similares a la progesterona: Antigonadotrófica, antiluteotrófica, antiandrogénica, antimiotrófica, discreto efecto glucocorticoide y muy escasa actividad mineralocorticoide. Se absorbe muy bien vía oral, alcanzándose niveles plasmáticos máximos del fármaco y sus metabolitos al cabo de 1 a 3 horas. Recientemente, se han demostrado nuevos mecanismos de actuación del acetato de megestrol, como la mejora del apetito a través del posible incremento del estímulo de opioides endógenos, como la dinorfina, en el aumento de la ingesta (112), o el aumento del apetito y ganancia de peso en los enfermos caquéticos a través de un estímulo del neuropéptido Y (NPY), que constituye el más potente péptido orexígeno, activado por la caída de la leptina (54, 113). Los niveles de leptina se correlacionan con la masa corporal de tejido graso, y los cambios de concentración en plasma de leptina en cualquier dirección activan las vías de regulación eferente energéticas (54-56). El incremento de la leptina contribuiría a la anorexia evitando los mecanismos compensatorios ante la presencia de ingesta reducida: Disminuye el apetito e incrementa los gastos energéticos a través de receptores para la leptina, presentes de manera abundante en las neuronas hipotálamicas de diferentes núcleos (35, 55, 56). Ante una pérdida de contenido graso corporal, se incrementaría la producción de NPY, que estimularía el apetito y el depósito graso, además de la estimulación de otros neuropéptidos orexígenos (54). También se ha especulado, a la vista de los efectos supresores del acetato de megestrol sobre el sistema adrenocortical, si al menos parte de su efecto sobre el apetito podría ser atribuido a la estimulación directa o indirecta de los corticosteroides (114). Por su eficacia en el tratamiento de la anorexia y caquexia y pérdida de peso en enfermos con SIDA, el acetato de megestrol fue aprobado por la

FDA Americana para el tratamiento de la anorexia y caquexia en SIDA en 1993.

En el síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer en los que se ha comparado acetato de megestrol frente a placebo (115, 116-119, 120, 121, 122, 123, 124-126, 127-130, 131) (tablas 26, 26 a, 27 y 27 a), un hallazgo general es que el acetato de megestrol es efectivo en incrementar el peso de los enfermos con cáncer avanzado frente a placebo, excepto en el estudio de Schmoll (115).

Tabla 26. Acetato de megestrol (AM) frente a placebo (consultese tabla 27 para completar la información)

Estudio	Bruera 1990 (118)	Duración
Método	Doble ciego, cruzado, randomizado y controlado	7 días, primera fase
Participantes	40 pacientes con cáncer	
Intervenciones	AM 480 mg./día vs placebo	
Variables	Apetito, nivel subjetivo de energía, bien estar, depresión y dolor evaluados por VAS (*) (0 a 100 mm), estatus nutricional, peso, pliegue del tríceps, circunferencia del brazo, ingesta calórica	
Estudio	Bruera 1998 (120)	Duración
Métodos	Cruzado, doble ciego, randomizado y controlado	10 días
Participantes	84 enfermos con cáncer	
Intervenciones	AM 480 mg/día vs placebo	
Variables	Apetito (VAS), peso, pliegue del tríceps, calidad de vida (índice de vida funcional en cáncer, FLIC)	
Estudio	De Conno 1998 (121)	Duración
Método	Doble ciego, controlado y randomizado	14 días
Participantes	42 pacientes con cáncer	
Intervenciones	AM 320 mg. vs placebo	
Variables	Apetito, puntuación de 0-10, peso, calidad de vida (cuestionario de impacto de la terapia, TIQ)	
Estudio	Erkurt 2000 (126)	Duración
Método	Randomizado controlado	3 meses
Participantes	115 enfermos de cáncer	
Intervenciones	AM 480 mg./día vs placebo	
Variables	Apetito (puntuación 1-5), peso, calidad de vida, estado general según ECOG (Grupo Cooperativo del Este Americano)	
Estudio	Feliu 1992 (123)	Duración
Método	Doble ciego, randomizado controlado	2 meses
Participantes	150 enfermos con cáncer	
Intervenciones	AM 240 mg./día vs placebo	
Variables	Peso, apetito (VAS), calidad de vida	

Tabla 26a. Acetato de megestrol (AM) frente a placebo (consultese tabla 27 para completar la información)

Estudio	Fietkau (128)	Duración
Métodos	Doble ciego, randomizado, controlado	6 semanas de tratamiento
Participantes	64 enfermos de cáncer	
Intervenciones	AM 160 mg./día vs placebo	
Variables	Estado nutricional, peso, calidad de vida (índice Padilla)	
Estudio	Loprinzi 1990 (139)	Duración
Métodos	Doble ciego, randomizado y controlado	1 mes
Participantes	133 enfermos de cáncer	
Intervenciones	AM 800 mg./día vs placebo	
Variables	Peso y apetito	
Estudio	McMillan 1994 (125)	Duración
Métodos	Randomizado, controlado	12 semanas
Participantes	38 enfermos de cáncer	
Intervenciones	AM 480 mg./día vs placebo	
Variables	Peso	
Estudio	McQuellon 2002 (130)	Duración
Métodos	Doble ciego, randomizado controlado	12 semanas
Participantes	57 enfermos de cáncer	
Intervenciones	AM 800 mg./día en suspensión, vs placebo en suspensión, 20 ml.	
Variables	Peso, calidad de vida (FACT)	
Estudio	Rowland 1996 (122)	Duración
Métodos	Doble ciego, randomizado controlado	4 meses de media
Participantes	243 enfermos de cáncer	
Intervenciones	AM 800 mg./día vs placebo	
Variables	Cuestionario sobre apetito, calidad de vida uniescala VAS	
Estudio	Tchekmedyan 1992 (124)	Duración
Métodos	Doble ciego, randomizado controlado	6 semanas
Participantes	89 pacientes con cáncer	
Intervención	AM 1600 mg./día, en dosis divididas, vs placebo	
Estudio	Westman 1999 (119)	Duración
Métodos	Doble ciego, randomizado, multicéntrico	12 semanas
Participantes	255 enfermos con cáncer	
Intervenciones	AM 320 mg./día vs placebo	
Variables	Peso, calidad de vida (EORTC QLQ-C30), apetito	

(*) VAS: escala analógica visual.

Tabla 27. Características de los estudios que han comparado diferentes dosis de acetato de megestrol en la anorexia caquexia del cáncer.

Estudio	Beller 1997 (117)	Duración
Método	Randomizado, doble ciego, multicéntrico	12 semanas
Participantes	240 enfermos con cáncer	
Intervención	AM 480 mg vs AM 160 mg/día vs placebo	
Variables	Calidad de vida (escala LASA, 5 escalas analógicas, estado de ánimo, dolor, bienestar, náusea y vómitos), uniescala LASA para calidad de vida global, índice Spitzer QL, apetito, status nutricional, peso, pliegue cutáneo del tríceps, circunferencia de brazo	
Estudio	Gebbia 1996 (127)	Duración
Método	Randomizado y controlado	30 días
Participantes	122 pacientes con cáncer	
Intervención	AM 160 mg vs AM 320 mg	
Variables	Apetito (escala de 10 puntos subjetiva), peso	
Estudio	Heckmayr 1992 (129)	Duración
Método	Randomizado y controlado	4 semanas
Participantes	66 pacientes con cáncer	
Intervención	AM 160 mg/día vs AM 480 mg/día	
Variables	Apetito (escala subjetiva de 10 puntos), peso.	
Estudio	Loprinzi 1993 (136)	Duración
Método	Randomizado y controlado	Mediana de 66 días
Participantes	342 enfermos de cáncer	
Intervención	AM 160 mg/día vs AM 480 mg/día, vs AM 800 mg/día vs AM 1280 mg/día	
Variables	Peso y apetito	
Estudio	Schmoll 1992 (115)	Duración
Método	Randomizado y controlado	
Participantes	91 pacientes con cáncer	
Intervención	a) AM 960 mg/día b) Placebo c) AM 480 mg/día	a) Med 8 semanas b) Med 6 semanas c) Med 7 semanas
Variables	Apetito y peso	

Tabla 27a. Características de los estudios que han comparado diferentes dosis de acetato de megestrol en la anorexia caquexia del cáncer.

Estudio	Vadell 1998 (116)	Duración
Método	Estudio multicéntrico, randomizado, controlado	12 semanas
Participantes	150 enfermos con cáncer	
Intervención	AM 480 mg/día vs placebo vs AM 160 mg/día	
Variables	Peso, circunferencia del brazo, pliegue del tríceps, Calidad de vida, IK (*)	
Estudio	Casado/Díaz-Rubio 2002 (**) (137)	Duración
Método	Randomizado, controlado	Mediana 105 días
Participantes	94 enfermos con cáncer	
Intervención	AM 480 mg vs AM 960 mg vs placebo	
Variables	Peso, apetito (escala analógica 1-5), ingesta calórica, calidad de vida (escala LASA, 29 preguntas, estado de ánimo, dolor, bienestar, náusea y vómitos)	

(*) IK: índice Karnofsky

(**) Comunicado sólo en forma de abstract

- El problema de la dosis idónea de acetato de megestrol en la anorexia-caquexia en cáncer.

Aunque los estudios publicados hasta ahora muestran un beneficio de acetato de megestrol sobre el apetito y el peso, la dosis óptima del producto no se ha establecido aún. Un meta-análisis reciente en el que se incluyeron 8 ensayos en los que se comparaba acetato de megestrol con placebo (719 pacientes) demostró que el tratamiento con acetato de megestrol se asoció con un moderado incremento del peso a dosis de 240 mg por día o incluso a dosis menores (132). En la mayoría de los pacientes tratados con dosis iguales o mayores de 320 mg diarios se ha observado marcada ganancia de peso. Muss comparó, en un estudio prospectivo, 160 mg diarios frente 800 mg diarios en enfermas con cáncer de mama. Se pudo apreciar ganancia de peso de más de 4,5 kg en el 30% de los enfermos frente al 71% a dosis de 800 mg. diarios (133). Tchekmedyian et al. observaron resultados similares a los de Muss en enfermas con cáncer de mama, a dosis de 1600 mg diarios (134). Sin embargo, se han visto aumentos de peso similares con dosis de 320 mg y 800

mg. diarios (135). En un estudio randomizado de fase III, Loprinzi y colaboradores examinaron en 342 enfermos cuatro dosis diferentes: 160, 480, 800 y 1280 mg./día (136). No se observaron diferencias significativas entre las diferentes dosis, pero sí una tendencia a una relación positiva dosis-respuesta. El porcentaje de pacientes que ganaron más de un 10% de peso sobre el peso basal fue 8%, 8%, 15% y 13% con dosis de 160, 480, 800 y 1280 mg., respectivamente. Aunque en este ensayo se sugiere que dosis de 800 mg son las más efectivas, los autores recomendaron, debido al costo e inconveniencia causados por la administración de dosis altas, comenzar con dosis bajas (160 mg. /día), e incrementar la dosis dependiendo de la respuesta del paciente. Esta recomendación se hizo basada en que en enfermas con cáncer de mama tratadas con 160 mg. de acetato de megestrol, en la practica clínica, presentan con frecuencia aumento del apetito y del peso, y, además, en experiencia de Loprinzi y cols, 160 mg. estimuló el apetito de forma claramente más acusada en el presente estudio que el uso de placebo en ensayos previos (136). Sin embargo, en un estudio español se compararon dosis de 160 mg/día frente a placebo, sin que se encontrasen diferencias en la ganancia de peso entre el grupo tratado y el placebo (116). En el estudio de Beller, en el que se compararon dosis de 160 mg. y 480 mg. frente a placebo, no se observaron efectos beneficiosos netos sobre el apetito, peso o calidad de vida derivados del uso de 160 mg. diarios (117). En nuestro estudio no se encontraron diferencias en los parámetros estudiados, entre la dosis de 480 mg. y la de 960 mg., si bien, dado el pequeño número de pacientes no puede descartarse una diferencia (137). En conjunto, si bien los estudios en los que se compara acetato de megestrol frente a placebo sugieren una relación dosis-respuesta (115-117, 136), esta tendencia no se ha observado en el meta-análisis de Berenstein y Ortiz, en el que la eficacia clínica del acetato de megestrol no parece relacionada con la dosis, ni en la revisión sistemática de López et al (138). Berenstein y Ortiz compararon la dosis de 400-480 mg. /día, las dosis más frecuentemente comunicadas en los estudios clínicos, con las dosis iguales o superiores a 800 mg./día, sin hallar diferencias. Sin embargo, la información contenida en este meta-análisis fue insuficiente como para definir las dosis óptimas de acetato de megestrol (131).

Es posible que la dosis óptima dependa del tipo de enfermedad subyacente, así como al grado de la desnutrición en el momento del inicio del tratamiento. Futuros estudios permitirán conocer las dosis más adecuadas con los menores efectos secundarios y costo. En las [tablas 27 y 27 a](#) se ofrece un resumen de los estudios en los que se ha usado acetato de megestrol a diferentes dosis con o sin rama placebo.

- Poblaciones estudiadas, duración del tratamiento y pérdida de pacientes.

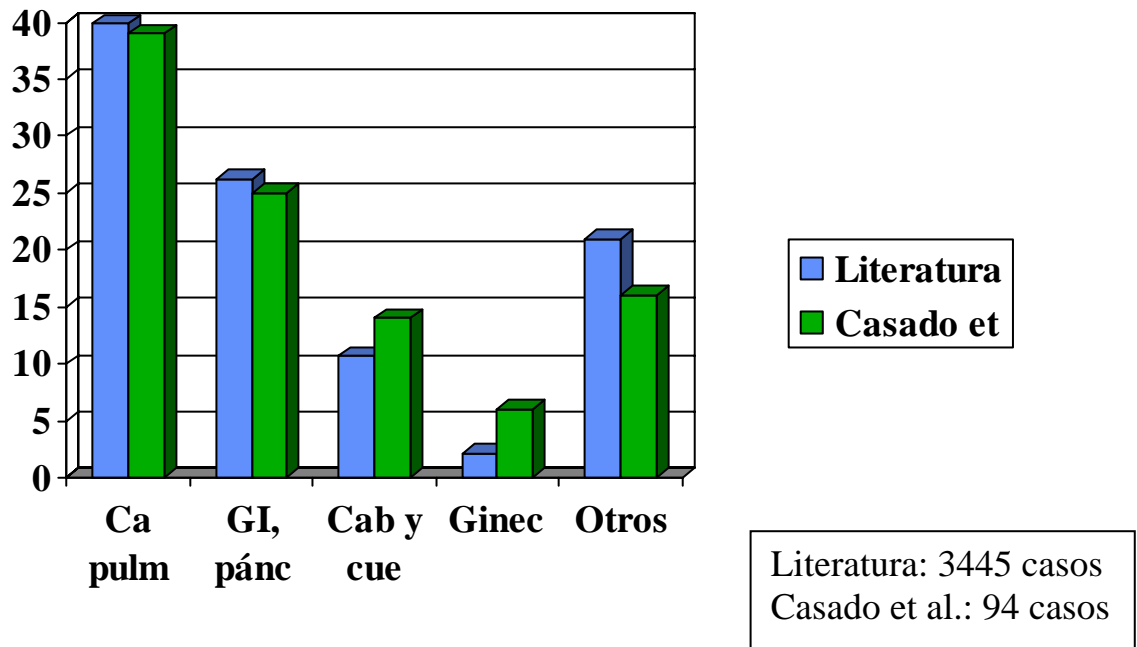
De forma colectiva, en los estudios con acetato de megestrol, la mayoría de los enfermos estudiados (39,9%) presentaban un cáncer de pulmón, seguido de cánceres gastrointestinales y de páncreas (26,2%), cabeza y cuello (11%) y ginecológico (2,14%). Otros subtipos tumorales conforman el 21% de los casos. Al comparar los tipos tumorales incluidos en los estudios de la literatura, con más de 3445 casos, con nuestro estudio, se observa una similitud muy notable con relación a la composición de tipos tumorales de nuestro trabajo ([figuras 4 y 21](#)) ([131, 137](#)).

En nuestro proyecto, la duración de tratamiento tuvo una media de 105 días. En el meta-análisis de Berenstein y Ortiz, la mayoría de los estudios con acetato de megestrol en este contexto han variado de 10 días a 24 semanas, siendo la mediana de duración de los ensayos de unas 12 semanas ([131](#)).

En la mayoría de los estudios randomizados, las causas más frecuentes de pérdida de enfermos han sido la muerte en los dos primeros meses desde el reclutamiento, deterioro físico y progresión tumoral. En nuestro estudio, sólo se mantuvieron por encima de 10 semanas 50 pacientes. La elevada pérdida de pacientes por progresión y mortalidad que encontramos en nuestro estudio no es diferente a la observada en otros ensayos similares. Se reconoce una tendencia elevada a la salida prematura de los estudios centrados en el estudio del síndrome de anorexia/caquexia, en particular por las adversas consecuencias asociadas con la pérdida de peso y de apetito en

enfermos con cáncer (12, 114). Así, Tchekmedian observó una tasa de mortalidad del 37% a las 12 semanas después de iniciar el tratamiento, y del 81% a los 6 meses (96). En un estudio de Loprinzi y cols, sólo el 37% de los pacientes participaban en el ensayo en la décima semana de tratamiento (139). En el ensayo de Bruera (1990), el 50% de los enfermos abandonaron el tratamiento debido a un deterioro rápido de su estado que impidió continuar el tratamiento (118). Vadell comunicó que sólo el 43% de los enfermos completaron 12 semanas de tratamiento, y el 29% de los pacientes no fueron evaluables ya que no completaron las primeras 4 semanas de tratamiento (116). Más recientemente, en el estudio de Westman, de los 255 pacientes randomizados, sólo 112 fueron evaluables a las 12 semanas. La razón fundamental para una interrupción prematura del tratamiento fue, de nuevo, deterioro o muerte debido a progresión de la enfermedad (119). En el meta-análisis de Berenstein y Ortiz, en el que se analizaron datos sobre 22 ensayos y 3445 pacientes, se confirma una elevada tasa de pérdidas prematuras en los estudios sobre anorexia/caquexia, cercana al 50% en algunos de los estudios analizados (131). Por tanto, se han de tener en cuenta tasas de pérdida de pacientes altas cercanas al 50% a las 8 semanas, en cualquier diseño de estudio clínico futuro. Los análisis por intención de tratar son difíciles cuando se acerca la tasa de pacientes no evaluables a un valor tan elevado.

Porcentaje



Tomado de: Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 2. Art. No.: CD004310. DOI:10.1002/14651858. CD004310.pub2 (<http://www.thecochranelibrary.com>) y Casado A, Peláez I, Díaz-Rubio E, et al. Randomised phase II trial of two dose level of megestrol acetate versus placebo for the treatment of anorexia and cachexia in patients with advanced locoregional or metastatic cancer. Twelfth International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 4-7 February, 2002; pg. 239-240; Miscellaneous.

Figura 21. Diferentes tipos y porcentajes de cáncer incluidos en los estudios de anorexia y caquexia comparado con el presente estudio.

- Calidad de vida

En el análisis en los cambios de calidad de vida valorados en la escala lineal analógica de nuestro estudio, todas las comparaciones entre grupos fueron negativas.

La pregunta ¿Cómo es su calidad de vida?, la cual hace referencia a una valoración global, se ha observado, en estudios previos, que correlaciona bien con la puntuación total de los tests de calidad de vida establecidos (140). Aunque en algunos estudios se ha observado un descenso inesperado en la náusea y el vómito en enfermos en tratamiento con acetato de megestrol (96, 139), en este estudio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en las escalas analógicas visuales (figura 20).

El efecto del placebo en la valoración del apetito en las escalas lineales con respecto a la valoración en la escala categórica ha sido observado en otros estudios de diseño similar (96, 114, 141, 142). Este efecto placebo ha de tenerse en cuenta en la interpretación del valor de las intervenciones terapéuticas en anorexia-caquexia. En algunos estudios, tales como en el estudio de Loprinzi, et al (139), en el que 44% de los enfermos asignados a placebo refirieron alguna mejoría en el apetito, comparado con el 70% de los asignados a acetato de megestrol, ponen de relieve la necesidad de utilizar diseños controlados con placebo en la investigación clínica sobre anorexia-caquexia en cáncer. Este efecto placebo no sólo se ha observado respecto al apetito, sino que también se ha puesto de manifiesto con relación al peso. Aunque nuestro estudio no refleja un efecto placebo sobre el peso, se ha podido documentar un efecto placebo en una proporción de de enfermos caquéticos en algún estudio de la literatura (139). Este efecto placebo sobre el peso se ha documentado muy bien en enfermos con SIDA. Von Roenn estudio 271 enfermos con SIDA con anorexia y pérdida de peso, que fueron asignados de manera aleatoria a placebo o a una de tres dosis de acetato de megestrol. El 21% de los enfermos en el grupo placebo alcanzaron una

ganancia de peso de al menos 5 libras, comparado con el 64% del grupo que recibió 800 mg. /día (143). La naturaleza de tal efecto placebo no es bien comprendida y es en general impredecible (142). No obstante, la mayoría de los estudios publicados hasta ahora, independientemente de los métodos de valoración utilizados, permiten afirmar que acetato de megestrol mejora el apetito (131, 138, 144, 145).

Otros hallazgos relacionados con el tratamiento de acetato de megestrol han sido sensación de bienestar y mejora de ciertos aspectos de la calidad de vida de los pacientes, aunque estos resultados positivos no han sido frecuentes. Al igual que en nuestra experiencia, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento no muestran mejoría en la calidad de vida global (146), hallazgo constatado también en meta-análisis de Berenstein y Ortiz (131). Así, en un estudio se observó una mejoría significativa (117), y en el NCCTG Americano, con el uso de la escala FAACT (“Functional assessment of anorexia/cachexia therapy”), se ha podido observar mejoría en aspectos específicos de síntomas de la calidad de vida en enfermos con cáncer avanzado, como se ha observado en el estudio de Jatoi et al (147). Este instrumento ha sido desarrollado y validado para la medida fiable en cuatro áreas de la calidad de vida global junto con aspectos relacionados específicamente con la anorexia-caquexia (148). Es posible que el limitado impacto del tratamiento sobre la calidad de vida se deba a una corta duración del tratamiento (149), o a la insuficiente sensibilidad de los instrumentos utilizados (120, 121, 149). Así, en el estudio de Parnes se utilizó un procedimiento de estudio de calidad de vida muy extenso. La dificultad en la administración y cumplimentación de este test contribuyó a la falta de conclusiones en el análisis de calidad de vida. Sólo el 8% de los enfermos completaron todos los cuestionarios al final de un período de 8 semanas en el estudio (149). El estado avanzado de los enfermos oncológicos ha afectado de manera adversa a la cumplimentación de los test de calidad de vida. Por ello, se han validado instrumentos de valoración de calidad de vida más simples (150), si bien, la cumplimentación de cualquiera de ellos puede suponer una dificultad para pacientes con cáncer avanzado, lo que puede

comprometer los resultados. La medida del apetito es complicada y puede verse afectado por las alteraciones del gusto, disfagia, depresión y temor a comer. Sumado en la calidad de vida global, puede aún ser más difícil de medir (146, 149). Otro aspecto que podría explicar la falta de mejora en la calidad de vida es que, probablemente, la calidad de vida se afecta más por los factores relacionados con el estadio de la enfermedad cancerosa y la progresión tumoral que por la anorexia-caquexia (114), lo que podría sugerir que la administración de tratamiento de manera precoz podría disminuir o evitar pérdidas de peso adicionales, con un mayor impacto en la calidad de vida global.

- Acetato de megestrol en el tratamiento de la anorexia-caquexia y supervivencia.

A pesar de que el acetato de megestrol mejora el apetito y el peso, no se ha demostrado que el acetato de megestrol incremente la supervivencia de los pacientes. Nuestro estudio no fue diseñado para contestar a esta pregunta. Ninguno de los estudios publicados hasta ahora ha comunicado una ventaja en la supervivencia (114, 131, 138, 145). Los pacientes con cáncer con pérdida de peso y apetito fallecen antes que los enfermos que mantienen su peso y apetito. El acetato de megestrol no parece revertir este efecto pronóstico adverso de la anorexia/caquexia. Quizá los estudios de composición corporal podrían dar una explicación a este hallazgo. Cuando se produce ganancia de peso con el uso de acetato de megestrol, parece que la ganancia de peso se produce a través de un aumento del tejido graso, no del tejido magro (151). El tejido magro, sin embargo, es considerado un compartimiento vital en el cuerpo humano. En efecto, toda la maquinaria metabólica reside en gran medida en este compartimiento, y podría pensarse que la disminución de este compartimiento hasta un cierto límite puede conducir a la incompatibilidad con el sostenimiento de la vida (114). Conocemos que en los enfermos HIV positivo, la muerte ocurre después de que se ha perdido algo más del 40% de tejido magro, y la masa magra corporal parece ser un predictor de la supervivencia (152). Por tanto, el hecho

de que el acetato de megestrol no conduzca a un aumento significativo en el tejido magro podría explicar su ausencia de efecto sobre la supervivencia. Los efectos clínicos del aumento del tejido graso en este contexto no se conocen adecuadamente (114). Aunque los cambios en la composición del cuerpo pueden evaluarse con métodos de variable complejidad, pocos estudios incluyen técnicas como el análisis de bio-impedancia (BIA, “bioimpedance analysis”), que permite calcular el agua corporal total (TBW, “total body water”), fluido extracelular, masa grasa y LBM, la absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA, “dual energy X-ray absorptiometry”), “in vivo” activación de neutrones y el análisis de agua tritiada, técnicas muy especializadas que no se realizan rutinariamente (153). Aunque se dispone de métodos algo más complejos en la clínica para la valoración nutricional (154, 155), lo más habitual en los estudios realizados hasta ahora ha sido la aplicación de simples medidas clínicas antropométricas, como la estimación del estado nutricional a través del peso corporal, circunferencia del brazo o grosor del pliegue del tríceps, todo ello ajustado a unos valores de referencia.

Pocos estudios han evaluado el acetato de megestrol en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia exclusiva en enfermos de cáncer. En un estudio del Grupo Americano NCCTG, 243 pacientes fueron asignados a acetato de megestrol y quimioterapia o quimioterapia y placebo. El acetato de megestrol no mejoró el efecto terapéutico de la combinación de etopósido y cisplatino en enfermos con cáncer de pulmón de célula pequeña en etapas extendidas con relación a placebo (122).

- Toxicidad

Con respecto a los efectos tóxicos, en conjunto, afectan sólo a una minoría de pacientes, y parece muy poco probable que los efectos secundarios del acetato de megestrol contribuyan a la falta de impacto sobre la calidad de vida. El perfil de toxicidad hallado en nuestro estudio no difiere significativamente de los estudios publicados en la literatura. Aunque algunos ensayos no sugieren un aumento de fenómenos tromboembólicos (117, 119),

en otros trabajos se ha observado una tendencia a un incremento de eventos tromboembólicos, en particular en enfermos tratados con las dosis más elevadas (136, 156). En general, en los estudios con acetato de megestrol en anorexia y caquexia cancerosa, la incidencia de trastornos tromboembólicos no supera el 5% de incidencia en los grupos de tratamiento y placebo (96, 118, 123). El meta-análisis de Berenstein y Ortiz ha mostrado al edema como la única diferencia significativa entre el placebo y el acetato de megestrol (131). Este hallazgo también se ha podido constatar en el meta-análisis de López et al (138). En nuestro estudio, no se pudo constatar una diferencia significativa en el edema entre el placebo y las dos dosis de acetato de megestrol estudiadas. Este resultado es consistente con estudios preliminares de evaluación de la composición corporal en enfermos que reciben tratamiento con acetato de megestrol o medroxiprogesterona, en los que no se obtuvo evidencia de aumento del agua total corporal a dosis estándar o altas (157, 158).

- Duración óptima del tratamiento con acetato de megestrol, momento de inicio del tratamiento y nuevas formulaciones.

Otros aspectos que requieren una clarificación en futuros estudios son la duración óptima del tratamiento y el momento idóneo para comenzar la administración del fármaco durante la historia natural de la enfermedad. En el diseño de nuestro estudio, ninguna de estas cuestiones fue planteada. Algún autor ha sugerido que el efecto de acetato de megestrol sobre la calidad de vida podría ser mayor para aquellos que reciben tratamiento quimioterápico o antitumoral concurrente, en contraste con la administración de progestágeno una vez que el tratamiento antitumoral ha sido abandonado (117, 122). En este sentido, Simons sugirió, en enfermos con cáncer avanzado tratados con acetato de medroxiprogesterona, que los pacientes que han comenzado a perder peso pero que no están caquéticos aún podrían ser los enfermos que más se beneficiarían de tratamiento con progestágenos (159).

Así mismo, la disponibilidad en el mercado de nuevas formulaciones orales de acetato de megestrol lleva a la pregunta de si estas nuevas formulaciones orales pudieran tener alguna ventaja sobre la suspensión oral más antigua disponible y los comprimidos. La nueva formulación tiene la ventaja de suministrar en un cuarta parte de volumen la misma dosis, lo que podría hacer la deglución del fármaco más fácil en algunos enfermos con cáncer que tuvieran dolor en la boca, disfagia o problemas de coordinación en la deglución. Además, parece que el perfil farmacocinético de este agente es más favorable en estados de ayuno. Datos preliminares en enfermos HIV positivos sugieren que la nueva formulación puede llevar a una mayor ganancia de peso en un mayor porcentaje de pacientes que las formulaciones más antiguas (114, 160).

- Investigación translacional en anorexia-caquexia

Por último, un aspecto importante a destacar es la escasez de estudios con componente de investigación translacional que se han llevado a cabo en los proyectos clínicos en la anorexia-caquexia y en particular, en los estudios realizados con acetato de megestrol. Una excepción lo constituye el grupo de Jatoi, del NCCTG Americano. Basado en estudios pequeños y conflictivos acerca de los cambios y niveles de algunas citoquinas en sangre en enfermos con anorexia-caquexia asociada a cáncer, Jatoi et al. sobre 118 enfermos participantes en estudio comparativo entre acetato de megestrol y dronabinol (147), obtuvieron muestras de sangre en el momento basal y al mes, y se determinaron los niveles de IL-1 (IL-1 beta), TNF-alfa e IL-6. Las concentraciones de IL-1beta, TNF-alfa e IL-6, tal y como se determinaron en este estudio, no suministraron información valorable en los enfermos con cáncer y anorexia-caquexia (161).

Otras estrategias farmacológicas para el tratamiento de la anorexia caquexia. Comparación con acetato de megestrol.

Varios fármacos y potenciales estrategias terapéuticas han surgido durante los últimos años, a la luz de un mayor conocimiento fisiopatológico de la anorexia y caquexia. Además, el acetato de megestrol ha sido comparado con otros fármacos en el tratamiento de la anorexia-caquexia tumoral, como ha sido el caso de los esteroides prednisolona y dexametasona, cisaprida, dronabinol o decanoato de nandrolona, que se comentan en esta sección.

Estimulantes del apetito

Corticosteroides. Los esteroides han sido utilizados durante cortos períodos de tiempo con mejoría del apetito, pero no se asocian a ganancia de peso, ni mejora en el estado general (105, 106). Los mecanismos de acción de los Corticosteroides sobre el apetito incluyen la inhibición de la síntesis y la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF-alfa y la IL-1, las cuales disminuyen la ingesta directamente o a través de los mediadores anorexígenos como la leptina, CRF y la serotonina (35). Los esteroides pueden aumentar los niveles de NPY en el hipotálamo (56).

En la Clínica Mayo se realizó un estudio doble ciego, randomizado, en 116 enfermos con cáncer avanzado, preterminal, gastrointestinal. Los enfermos recibieron placebo o dexametasona, a dosis de 0,75 mg 4 veces al día ó 1,5 mg 4 veces al día. La dexametasona fue bien tolerada, y mejoró de manera significativa el apetito de los enfermos, pero no se observaron ganancia de peso, mejoría en el estado general ni influencia en la supervivencia (105). En un estudio del NCCTG, se comparó el uso de la dexametasona (0,75 mg vía oral, cuatro veces al día) con acetato de megestrol, 800 mg diarios. El 70% de los enfermos observaron mejoría en el apetito con la dexametasona, frente a un 66% con acetato de megestrol (162). Basado en estos datos, podría ser razonable prescribir dexametasona en vez de acetato de megestrol bajo ciertas circunstancias. Ya que el uso prolongado

de los esteroides puede acompañarse de efectos adversos, como inmunosupresión, edema, debilidad muscular, alteraciones del humor, delirio, supresión adrenal, osteoporosis e hiperglucemia, claramente tienen más efectos secundarios a largo plazo que acetato de megestrol, la dexametasona podría ser una alternativa en enfermos con expectativa de vida muy breve (114).

Medroxiprogesterona. La medroxiprogesterona ha demostrado incremento del apetito y la ingesta con estabilización del peso corporal a dosis de 1000 mg (500 mg dos veces al día). Aunque el fármaco puede usarse desde 500 mg a 4000 mg al día, los efectos secundarios se incrementan con dosis por encima de 1000 mg diarios (163, 164). Al igual que el acetato de megestrol, puede inducir fenómenos tromboembólicos, sangrado uterino, edema periférico, hiperglucemia, supresión adrenal e insuficiencia suprarrenal, sobre todo en interrupciones abruptas del tratamiento. Este fármaco ha sido estudiado en mucha menor medida que el acetato de megestrol en la anorexia-caquexia tumoral (159, 165-167).

Ciproheptadina. La ciproheptadina es un antihistamínico con propiedades antiserotoninérgicas, que ha sido utilizado para promover el incremento de apetito y la ganancia de peso en varias enfermedades humanas (68, 163). Hay considerable evidencia, tanto en humanos como animales de experimentación, que sugieren que la anorexia podría estar mediada por el incremento en la actividad serotoninérgica en el cerebro. Su bloqueo podría ser beneficioso en reducir los síntomas de la anorexia-caquexia (168). La serotonina es un conocido factor saciador, capaz de suprimir la ingesta cuando se inyecta en el hipotálamo ventromedial de los animales de experimentación. Algunos estudios clínicos demostraron un efecto positivo de ganancia de peso con este fármaco en enfermos sin cáncer, y se sugirió que este agente podría aliviar la anorexia relacionada con el cáncer y la caquexia. El uso de ciproheptadina puede estimular el apetito e incrementar ligeramente la ingesta, pero no evita la pérdida progresiva de peso en pacientes con cáncer avanzado (105, 169, 170). En un ensayo

randomizado, doble ciego, 295 enfermos con enfermedad tumoral avanzada fueron aleatorizados a placebo o a ciproheptadina oral, 8 mg tres veces al día. Se controló el apetito, la ingesta y los posibles efectos adversos, monitorizándose el peso, la presencia de edema o ascitis. Los datos de este ensayo sugieren que la ciproheptadina estimuló en pequeña medida el apetito de los enfermos, aumentó ligeramente la ingesta, y descendió la náusea, pero no evitó la pérdida progresiva de peso en estos pacientes (170). Asimismo, los efectos sedantes de éste fármaco no facilita su uso en el síndrome caquexia-anorexia (163, 171). La ciproheptadina no se recomienda en el tratamiento de la caquexia cancerosa, pero podría haber una excepción en enfermos diagnosticados con tumores carcinoides, en los que parece que estimularía el apetito y disminuiría la diarrea (172).

Los antagonistas de los receptores 5HT₃ como el granisetron o el ondansetron hoy se usan profusamente en la clínica como agentes antieméticos. Se ha observado que el ondansetron puede mejorar la habilidad de los pacientes para disfrutar la comida, aunque no puede prevenir la pérdida de peso (173). En nuestro estudio, el número de pacientes que recibió ondansetron fue muy limitado (6 pacientes, 6,38%, tabla 19).

Cannabinoides. Se han evidenciado efectos orexígenos con el empleo de cannabinoides, sin modificaciones en el peso corporal, quizá una reducción en la tasa de pérdida de peso, a costa de efectos secundarios y psicotropos, como euforia, mareos, somnolencia o confusión, con posible deterioro del estado mental, en pacientes consumidores de opioides y otros fármacos psicoactivos. El fármaco puede ser tomado a la hora de acostar con objeto de reducir en cierta medida los efectos psicotropos. El dronabinol, derivado de la marihuana, se empleó como antiemético en enfermos con cáncer bajo tratamiento con quimioterapia. Como estimulante del apetito se postula su acción a través de interacción con receptores de endorfinas, inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la interferencia con la síntesis de IL-1. Los cannabinoides endógenos están presentes en el hipotálamo, los cuales podrían activar los receptores para cannabinoides CB₁, involucrados en la

ingesta y que formarían parte del circuito neuronal regulado por la leptina (174). En la clínica, beneficios añadidos son la actividad antiemética y analgésica a través de los receptores de cannabinoides, CB1 y CB2. El dronabinol, a dosis de 2.5 mg. 3 veces al día puede mejorar la anorexia tumoral. El dronabinol, a 2,5 mg tres veces al día se comparó con el acetato de megestrol, a dosis de 800 mg, en un estudio amplio, con 469 enfermos, con cáncer, que habían perdido el apetito o el peso. Además, el estudio incluía una rama de tratamiento combinado de acetato de megestrol más dronabinol. El dronabinol mejoró el apetito y la ganancia de peso en un 43% y 11% respectivamente, comparado con un 75% para los tratados con acetato de megestrol en el apetito ($p=0.0001$) y en el peso (11%) ($p=0.02$) (definido como una ganancia de peso igual o superior a un 10% del peso basal). La toxicidad fue similar entre ambos tratamientos, excepto en la impotencia, que fue mayor en los varones tratados con acetato de megestrol. En el estudio de la calidad de vida, la valoración funcional de la terapia para la caquexia/anorexia, que incluía cuestiones relacionadas con la anorexia, los pacientes tratados con acetato de megestrol o la combinación tuvieron mejores resultados que los tratados con dronabinol. La uniescala de valoración global de la calidad de vida no demostró diferencias significativas entre los distintos brazos del estudio, si bien la valoración entre la puntuación basal FAACT basal y máxima fue estadísticamente significativa entre el grupo tratado con acetato de megestrol y el grupo tratado con dronabinol. Este ensayo clínico demostró que el acetato de megestrol se asoció con una mejoría significativa en la paliación de la anorexia, y la combinación no demostró conferir beneficio alguno (147). Las dosis de dronabinol en este estudio fueron relativamente pequeñas y no se efectuó titulación de dosis, lo cual podría haber influido en los resultados. No obstante, el conjunto de los estudios realizados con cannabinoides sugiere una débil evidencia en su valor para el tratamiento de este síndrome y no se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos (163, 164).

Agentes anticatabólicos

Sulfato de hidracina. El sulfato de hidracina, considerado un agente anticatabólico, inhibe la actividad fosfoenolpiruvato carboxiquinasa en ratas, inhibiendo la gluconeogénesis. Estudios en pacientes con cáncer sugirieron que el fármaco no sólo disminuía la gluconeogénesis, aumentada en exceso en la caquexia, y el flujo de aminoácidos, sino que también contribuiría a mejorar la intolerancia a la glucosa y los niveles de albúmina. Desafortunadamente, tres ensayos randomizados en enfermos con tumores sólidos no han objetivado efectos positivos sobre el apetito, la ingesta calórica o el estado nutricional. Además, la hidracina sulfato se asoció a una toxicidad significativa y a un deterioro en las escalas de calidad de vida con relación a placebo (107, 163, 171).

Agentes con actividad anticitoquinas

En un intento de atenuar la pérdida muscular, algunos enfoques experimentales se han dirigido hacia las citoquinas proinflamatorias. Así, fármacos capaces de inhibir la síntesis y/o la secreción de citoquinas, como la pentoxifilina, melatonina, inhibidores de la cicloxigenasa-2 o la talidomida y fármacos que interfieren con la acción de las citoquinas (anticuerpos anticitoquinas, citoquinas antiinflamatorias 12 y 15) se han testado en modelos experimentales de caquexia con algunos resultados positivos (175, 176).

Clenbuterol. El clenbuterol está relacionado con el broncodilatador salbutamol y pertenece a la familia de los agonistas del receptor beta-2 adrenérgico. Comparte los conocidos efectos colaterales de nerviosismo, taquicardia, temblor muscular y cefalea. Los agonistas beta-2 suprimen la activación de la proteólisis del músculo a través de la inhibición del sistema proteolítico ubiquitina-proteosoma y la oxidación de las cadenas de aminoácidos en el músculo esquelético (177). Se ha observado que incrementa la masa muscular y la función en animales de investigación en ejercicio, y previene la pérdida de masa muscular en largos periodos de inactividad (163). En modelos animales, el clenbuterol tiene una actividad inhibitoria potente frente a la estimulación por lipopolisacaridos de la secreción

de TNF-alfa e IL-1 (178). Otros agonistas beta-2 tales como el procaterol, fenoterol y la terbutalina suprimen la producción de TNF-alfa y la IL-1. El tratamiento de animales con tumores con salbutamol y solmeterol produce una respuesta anabólica e incrementan la masa muscular esquelética sin influenciar el crecimiento tumoral o la ingesta de comida (163, 179). En un estudio controlado, el clenbuterol fue capaz de mejorar la fuerza muscular después de una cirugía de rodilla (109). Se requieren estudios específicos en pacientes con cáncer para conocer el potencial beneficio de los agonistas beta-2.

Pentoxifilina. La pentoxifilina es un agente con actividad anticitoquinas que se ha comprobado disminuye la actividad del TNF-alfa en diferentes modelos de enfermedad. Tiene un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador por inhibición de la fosfodiesterasa (108). Un ensayo controlado en enfermos con tumores sólidos no demostró incremento en el apetito o en la ganancia de peso en comparación con placebo. Se requieren estudios adicionales para clarificar su posible papel en el tratamiento de este síndrome (180).

Talidomida. La talidomida inhibe el TNF-alfa, reduciendo sus niveles tanto “in vivo” como “in vitro” en animales y humanos, y también se ha reconocido en este fármaco un efecto antiangiogénico. En animales infectados con endotoxina, se pudo observar que la talidomida fue capaz de prolongar la supervivencia.

En humanos, ha sido capaz de promover ganancia de peso en enfermos con caquexia y cáncer. A dosis de 200 mg una vez al día parece revertir la pérdida de peso y de tejido magro durante un período de dos semanas en 10 enfermos con cáncer esofágico no obstructivo inoperable (181).

En un estudio abierto en 30 enfermos HIV y con tuberculosis activa, la talidomida redujo la producción de citoquinas, se acompañó con una mejoría significativa y una acelerada ganancia de peso. Este medicamento se tolera

bien aún en pacientes muy sintomáticos. Está justificado el desarrollo de estudios clínicos controlados para aclarar su papel exacto en el tratamiento del síndrome caquexia-anorexia (107, 110).

Melatonina. La melatonina, la hormona pineal, actúa como agente inhibidor del TNF-alfa en enfermos con cáncer y sus escasos efectos adversos asociados hacen de este fármaco un centro de atención importante para el desarrollo de ensayos clínicos (182). Se conoce que la melatonina activa los receptores 5HT1A en el hipotálamo de roedores, incrementa la citotoxicidad del cisplatino “in vitro”, como se ha observado en líneas celulares de cáncer de ovario y estimula la actividad antitumoral dependiente de interluquina 2 (39, 183). Se ha observado una reducción progresiva de melatonina en enfermas con cáncer de mama y cáncer de próstata (39). La administración de melatonina podría restaurar la inmunocompetencia, reducir las citoquinas proinflamatorias y mejorar la respuesta a la terapia antitumoral. En enfermos con cáncer avanzado o con enfermedades autoinmunes tratados con 20 mg de melatonina administrado en la noche disminuyen significativamente los niveles de IL-6 (184). Dosis farmacológicas reducen la secreción de serotonina hipotalámica, captación y la unión al receptor de serotonina. La melatonina también reduce la secreción de serotonina estimulada por ACTH. En la clínica, un estudio con 250 enfermos avanzados fueron asignados a recibir, de manera aleatoria, melatonina, 20 mg/día, más quimioterapia, o tratamiento estándar con quimioterapia sólo. Se demostró una reducción significativa en la trombocitopenia, la neurotoxicidad, la toxicidad cardíaca, mucositis y la astenia en el grupo que recibió tratamiento con melatonina. Las tasas de supervivencia y las tasas de respuesta fueron también mayores en los pacientes tratados con melatonina (185). En otro estudio con 100 enfermos con cáncer, los enfermos recibieron tratamiento con melatonina, 20 mg/día, o tratamiento de soporte sin melatonina. La pérdida de peso disminuyó en los enfermos tratados con melatonina sin objetivarse una diferencia en la ingesta entre el grupo que recibió melatonina con relación a los que no la recibieron (182). En cáncer de pulmón, un estudio randomizado demostró menor mielosupresión, menor neuropatía y caquexia

en los enfermos tratados con cisplatino, etopósido y melatonina que aquellos que sólo recibieron quimioterapia (186). Por el momento no se dispone de una preparación estándar de melatonina en el mercado, y no están disponibles estudios de tolerancia y de dosis respuesta. Para valorar su uso en la caquexia, se requieren estudios a gran escala randomizados.

Ácidos grasos omega 3. El ácido eicosopentaenoico (EPA), un ácido graso omega-3 que se encuentra en los productos marinos, ha ganado atención como tratamiento en la caquexia. Los ácidos grasos poli-insaturados, en particular el ácido eicosopentaenoico, disminuyen las citoquinas proinflamatorias (187), inhibe la producción de IL-1 y TNF-alfa a través de un bloqueo de las vías COX y lipooxigenasa; En el ratón con adenocarcinoma de colon implantado, EPA reduce la lipólisis a través del antagonismo de la acción del LMF y PIF, y reduce la proteólisis a través de ciertos componentes del proteosoma (suprime la proteólisis muscular inducida por ubiquitina-proteosoma) (188). El ácido eicosopentaenoico administrado como suplemento oral estabilizó el peso en algunos ensayos clínicos con pacientes con cáncer avanzado (189). Estudios recientes han sugerido un incremento significativo en la ganancia de peso, tejido magro y calidad de vida después del tratamiento de la caquexia con ácido eicosopentaenoico (190). Sin embargo, el Grupo de Tratamiento del Cáncer del Norte y Centro Americano (NCCTG) halló que el acetato de megestrol fue mejor sobre el estímulo del apetito y la ganancia de peso que el ácido eicosopentaenoico (191). Se incluyeron 421 pacientes con cáncer y pérdida de peso (al menos una pérdida mayor de 2,3 kg en los últimos dos meses) o una ingesta inferior a 20 calorías/Kg. y día. Los pacientes recibieron EPA, 1,09 g administrados dos veces al día más placebo en forma de suspensión líquida, similar a acetato de megestrol, acetato de megestrol en suspensión líquida, 600 mg/día más un placebo isocalórico, isonitrogenado, similar al suplemento de EPA, o ambos agentes, suplementos de EPA, dos veces al día más acetato de megestrol, a dosis de 600 mg/día. Se observó que los enfermos que recibieron acetato de megestrol ganaron más peso (> 10%) que los que recibieron EPA (6% vs 18%, respectivamente, p=0.004). La mejora en el apetito fue similar, de

acuerdo con el resultado del cuestionario del NCCTG, en las tres ramas del estudio, de tal manera que el porcentaje de pacientes que mejoraron fue 63%, 69% y 66%, respectivamente (EPA, acetato de megestrol y la combinación). Al contrario, mediante el uso del cuestionario de valoración funcional de la anorexia/caquexia (FAACT, “functional assessment of anorexia/caquexia questionnaire”), a la 4ª semana, las puntuaciones mostraron ser superiores para el acetato de megestrol en relación al estímulo del apetito ($p=0.004$). La supervivencia no fue significativamente diferente entre los brazos terapéuticos. La valoración global de la calidad de vida no fue significativamente diferente entre los grupos terapéuticos.

Anticuerpos anticitoquinas. Aún en fase de investigación preclínica, actuarían sobre algunos de los principales mediadores de la caquexia tumoral. Un estudio piloto que examinó el efecto de infliximab, un anticuerpo inmunoglobulina G que bloquea los receptores para TNF-alfa, mostró estabilidad en el peso en 1 de 4 pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña metastático (192).

Agentes procinéticos.

Los agentes procinéticos pueden tener un lugar en el tratamiento de la anorexia y caquexia de los pacientes cancerosos, que pueden presentar un vaciado gástrico retardado y estasis gástrica. Una complicación conocida es el fracaso autonómico que conduce a un descenso en la motilidad intestinal y gástrica. Este defecto autonómico puede llevar a la anorexia, náusea crónica, saciedad precoz y estreñimiento, lo que puede conducir a un descenso en la ingesta calórica (68). La metoclopramida y otros agentes procinéticos pueden mejorar los síntomas en enfermos con fracaso autonómico relacionado con el cáncer. La metoclopramida, a dosis de 10 mg vía oral antes de las comidas y al acostarse, puede aliviar la anorexia y la saciedad precoz con escasos efectos secundarios (141). El posible papel de otros agentes procinéticos, como la domperidona, no ha sido establecido en ensayos controlados en pacientes con cáncer (28, 141). La cisaprida, a dosis de 10 mg/día ha sido

comparada con acetato de megestrol (160 mg/día) y placebo en 129 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, administrados durante el tratamiento de radioterapia. Las puntuaciones del apetito fueron de los enfermos tratados con acetato de megestrol (47 pacientes) fueron significativamente más elevados ($p=0.0001$) que los correspondientes a los enfermos tratados con cisaprida (41 enfermos) o los asignados a placebo (40 pacientes). El grupo asignado a acetato de megestrol presentó menos pérdida de peso a la semana segunda, cuarta, sexta y octava que los asignados a cisapride y placebo ($p=0.045$, 0.024 , 0.006 y 0.003 , respectivamente). Sin embargo, no se encontraron hallazgos en el cambio de los niveles de albúmina entre los tres grupos a la segunda, cuarta, sexta y octava semana ($p>0.05$) (193).

Agentes anabolizantes.

Los esteroides androgénicos, como el decanoato de nandrolona han sido estudiados en pacientes con cáncer y anorexia. En 61 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, los enfermos recibieron quimioterapia y posterior tratamiento con decanoato de nandrolona vía intramuscular, 4 administraciones semanales u observación. Se constató una tendencia a una menor pérdida de apetito y una superior supervivencia en los enfermos que recibieron el esteroide anabolizante. Se requieren estudios adicionales, ya que parece que el balance positivo de nitrógeno es de corta duración y la ganancia de peso depende de una adecuada ingesta y actividad física, lo que limita su empleo en pacientes con procesos tumorales (164, 194). El decanoato de nandrolona, 100 mg. cada 14 días ha sido comparado con acetato de megestrol, 400 mg. /día en enfermos con SIDA y pérdida de peso. Acetato de megestrol condujo a una mayor ganancia de peso, un mayor porcentaje de masa grasa, mayor apetito e ingesta que el decanoato de nandrolona (194).

Agentes misceláneos.

Antiinflamatorios no esteroideos. Mediante la inhibición de las prostaglandinas, que se encuentran aumentadas en la caquexia tumoral, y

con la aparición de los inhibidores selectivos de la COX-2, constituyen una interesante línea de investigación (163). Las citoquinas derivadas del huésped y del tumor y las prostaglandinas interactúan de una manera compleja y facilitadora de la caquexia (177). En ciertos modelos animales, la indometacina reduce los niveles de prostaglandina E2, mejora el peso y la ingesta. El ibuprofeno y la indometacina disminuyen la proteína C-Reactiva (CRP, “protein-C reactive”), puede prevenir la pérdida de peso y pueden mejorar la supervivencia de los enfermos con cáncer (163, 195, 196). En un estudio randomizado, 135 enfermos recibieron placebo, prednisona o indometacina, 50 mg dos veces al día (195). La indometacina mejoró la supervivencia comparado con placebo (505 vs 274 días). La indometacina no parece reducir los gastos energéticos en reposo cuando se compara con placebo (197, 198).

ATP. El ATP es el principal portador de energía en los humanos. El ATP regula la neurotransmisión, la contracción muscular y el metabolismo hepático de la glucosa. Las inyecciones intraperitoneales de ATP inhiben la pérdida de peso asociada con cáncer en el ratón con tumores (39). Se han llevado a cabo estudios sobre el efecto en cuanto a la ganancia ponderal en pacientes con cáncer y su verdadero papel está aún por definir (111). En un estudio en enfermos diagnosticados de cáncer de pulmón no de célula pequeña, el ATP fue administrado vía intravenosa a dosis de 20 a 75 microgramos durante 30 horas cada dos semanas por 7 dosis, y después cada 4 semanas. Comparado con el grupo control, los pacientes tratados con ATP ganaron peso, mantuvieron los niveles de albúmina, experimentaron una mejoría en la fuerza muscular y mantuvieron una buena calidad de vida, pero no mejoró la supervivencia (111).

Ghrelin. Ghrelin es un polipéptido gastroprocinético que es un ligando para los receptores de los secretagogos de la hormona del crecimiento (“growth hormona secretagogue receptors”, GHS-R) (60). La modificación de ghrelin con un grupo N-octanoil en la serina-3 estimula potentemente la secreción de la hormona del crecimiento, in vivo e in vitro. Ghrelin se produce

y segrega en el estómago y circula a concentraciones considerables. Recuerda a la motilina, con la que exhibe un 36% de identidad de aminoácidos. Ghrelin también estimula la secreción de neuropéptidos orexígenos en el hipotálamo (núcleo arcuato) tales como el neuropéptido Y (NPY) y la proteína agouti-relacionada (AgRP, agouti-related protein) (61, 62). La administración de ghrelin bloquea la inducción de la anorexia en ratones con tumores y produce un balance energético positivo a través de la promoción de la ingesta y reduciendo los gastos energéticos (60). El 5' monofosfato de adenosina (AMPK, "adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase") regula la homeostasis de energía celular y sistémica, y media algunos de los efectos de las hormonas de los adipocitos, incluyendo ghrelin, leptina y adiponectina. Se dispone de una evidencia creciente de que el AMPK juega un papel central en la modulación del apetito y los efectos metabólicos de múltiples hormonas, tales como ghrelin, leptina, adiponectina y endocannabinoides. La fosforilación del AMPK incrementa la expresión del gen para el NPY (199). La activación del hipotálamo incrementa la ingesta y el peso, mientras que su inhibición conduce a los efectos opuestos. La administración exógena de ghrelin normaliza la expresión de GHS-R en el hipotálamo de los roedores con tumores, sin alterar la expresión de ghrelin en el fundus gástrico. Se ha sugerido en pacientes con cáncer y anorexia un estado de resistencia a ghrelin a través de la determinación de los niveles plasmáticos en los pacientes con cáncer. García y cols (200). Han observado un incremento en los niveles activos de ghrelin y del cociente ghrelin activo/ghrelin total en enfermos con cáncer y anorexia-caquexia en comparación con pacientes controles con cáncer pero sin anorexia-caquexia. El apetito, medido a través de escalas analógicas visuales, no se incrementó en enfermos con caquexia. Estos resultados sugieren que la caquexia podría ser un estado de resistencia a ghrelin, ya que el apetito no se correlaciona con los niveles de ghrelin (199, 200).

Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (ILGF-1). El ILGF-1, también conocido como somatomedina-C, es el mediador anabólico dominante de la hormona del crecimiento. ILGF-1 estimula la captación de

aminoácidos y la síntesis de proteína en el músculo, y mejora la diferenciación y proliferación de los miocitos. Los estados catabólicos antagonizan la actividad biológica de ILGF-1. En un estudio sobre 10 pacientes con cáncer que se trataron con la hormona del crecimiento, los niveles plasmáticos de ILGF-1 aumentaron, lo que condujo a una mejoría global en el balance nitrogenado en aquellos enfermos que estaban moderadamente mal nutridos (39, 201). Hay cierta evidencia que sugiere que el ILGF-1 puede reducir la expresión de las enzimas ligasas ubiquitina MAFbx y MuRF1 en el músculo esquelético a través de un bloqueo de la síntesis de mRNA “in vitro” (52, 53). Esta actividad sugiere un posible papel para esta hormona en la atenuación de la proteólisis patológica muscular. Tanto la eficacia y seguridad de la administración de ILGF-1 para inducir hipertrofia en la caquexia asociada al cáncer son aún poco conocidas, y su administración se asocia a ciertas preocupaciones, por ejemplo, el estímulo que la ILGF-1 posee sobre la división de células tumorales (39).

Factor nuclear señuelo NFkB (“Decoy nuclear factor kappa B”, NFkB). El NFkB es una proteína mediadora importante de la expresión de los genes para citoquinas y de los factores de crecimiento (39) y, como se ha mencionado anteriormente, la degradación de proteínas inducida por el PIF y la activación de la vía proteolítica ubiquitina/proteosoma depende separadamente de la iniciación de la transcripción por el NKkB (47). La regulación al alza de MuRF1 está mediada por la activación del NFkB a través de la expresión transgénica músculo específico de la quinasa-beta IκB activada (inhibidora de NFkB) (IKKbeta), lo cual causa un severo desgaste muscular en roedores (202). Así, la vía IKKbeta/NFkB/MuRF1 es un mecanismo intracelular de la atrofia.

La inhibición de la activación de NFkB podría ser un medio de prevenir la degradación muscular en la caquexia del cáncer. Cai et al. han demostrado “in vivo” que la inhibición farmacológica (salicilato sódico) o genética de la vía IKKbeta/NFkB/MuRF1 a través del bloqueo de NFkB revierte la atrofia muscular, hallazgo consistente con el papel crítico para el NFkB en la

patología del desgaste muscular. Se requieren dosis altas de salicilato sódico para la inhibición de esta vía, lo que no sería bien tolerado por los enfermos debido a los efectos secundarios (202). Para evaluar el beneficio de la inhibición de NFkB sobre la atrofia muscular, Wyke et al. han empleado curcumina y resveratrol como agentes inhibidores de NFkB. Ambos agentes son capaces de abolir completamente la degradación de proteínas inducida en los miotubulos murinos por el PIF, y además atenúan el incremento en la expresión de la vía proteolítica ubiquitina/proteosoma inducida por PIF (203). Debido a la baja disponibilidad de la curcumina, sólo el resveratrol, una fitoalexina encontrada en el vino tinto, fue efectivo en la prevención de la pérdida de peso y de la degradación de la proteína muscular en el roedor con tumores, y fue capaz de producir una reducción significativa en la actividad de unión de NFkB al ADN. Kuroda et al. (204) investigó el efecto farmacológico de la inhibición con dehidroximetilepoxiquinomicina (DHMEQ) en ratones con tumores JCA-1, y observaron una significativa inhibición de la producción de IL-6 y prevención del desarrollo de la caquexia. Estos resultados sugieren que los agentes que inhiben la translocación nuclear de NFkB podrían ser útiles en la caquexia del cáncer.

Perfusión cíclica plasmática. La sustancia inductora de anemia (AIS, “anemia inducing substance”) aislada de pacientes con carcinomas de ovario inhibe la producción de eritrocitos, e incrementan la fragilidad de membrana y suprimen la función inmunitaria. AIS posee actividad lipolítica. Las resinas de carbón vegetal absorben AIS. Los roedores con carcinomas implantados VXZ muestran una mayor supervivencia cuando el plasma se perfunde de manera cíclica con carbón vegetal. En enfermas con cáncer de ovario, la actividad lipolítica del plasma disminuye en un 39% tras la incubación del plasma en carbón vegetal. Los niveles plasmáticos de IL-1A, IL-1B, IFN-gamma, LIF, TNF-alfa e IL-6 no se modifican (39). Sin embargo, AIS en el plasma de las enfermas puede ser absorbido en un 98% por el carbón vegetal no cubierto. En teoría, la perfusión cíclica plasmática podría disminuir la lipólisis y mejorar la pérdida de peso en cáncer avanzado (205).

Cadenas ramificadas de aminoácidos (“Branched-chain amino acids”, BCAA). Son proteínas disponibles para la síntesis proteica y la gluconeogénesis. La administración de aminoácidos en teoría puede servir como un aporte de sustratos para el metabolismo muscular y la neogluconeogénesis, que evitaría o preservaría el uso de las proteínas del paciente. BCCA (leucina, isoleucina y valina) se ha administrado con el objetivo de mejorar el balance nitrogenado. La nutrición parenteral total enriquecida con BCAA mejora la cinética de las proteínas y la síntesis de albúmina en enfermos de cáncer avanzado. Los suplementos orales de BCAA disminuyen la severidad de la anorexia en cáncer (68). Es conocido que los niveles aumentados de triptófano en plasma pueden conducir a un aumento del triptófano, precursor de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo, y a un aumento de la síntesis de serotonina en los pacientes con cáncer (206). BCAA y el triptófano compiten por el mismo sistema de transporte en la barrera hematoencefálica, por lo que BCCA podrían reducir el transporte de triptófano en el sistema nervioso central, reduciendo los niveles de serotonina en el hipotálamo, y por tanto reduciendo la anorexia-caquexia (39, 177). En la [tabla 28](#) se recogen potenciales tratamientos a valorar en futuros ensayos clínicos en los que BCCA podrían tener interés terapéutico.

Glutamina. La glutamina es consumida por las células tumorales, lo que resulta en un descenso de los niveles y en una disminución de la inmunocompetencia e integridad de las mucosas (39, 177). Sin embargo, se sabe que los suplementos con glutamina pueden aumentar la división celular tumoral. Se conoce también que los metabolitos de la lipooxigenasa estimulan el crecimiento tumoral a través de la inhibición de la apoptosis. Además, algunos ácidos grasos son sustrato para la lipooxigenasa y podrían incrementar el crecimiento tumoral mediante la prevención de la apoptosis. Por lo tanto, la prescripción de los suplementos de glutamina y de lípidos debe hacerse con mucha precaución (39).

Tratamientos antitumorales (UFT). La fluoropirimidina oral tegafur-uracilo (UFT) prolonga la supervivencia y mejora la caquexia tumoral en

modelos de roedores con tumor colon-26. UFT disminuye los niveles de IL-6 y de la prostaglandina E2 (207). La actividad antitumoral de la 5'deoxy 5-fluorouridina parece ser independiente de su acción antiproliferativa (177, 207). Aunque se ha observado inhibición concomitante del crecimiento tumoral en estos modelos, esta observación no es suficiente para explicar la preservación del peso. UFT fue capaz de revertir la pérdida progresiva de peso, la hipoglucemia y la producción aumentada de proteínas de fase aguda, sin cambios en el tamaño tumoral o incluso en presencia de cierto crecimiento tumoral (208). Ensayos de quimioterapia en cáncer avanzado de pulmón han mejorado el apetito, la astenia y la calidad de vida sin objetivarse una remisión tumoral cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte (209). Las tasas de respuesta, por tanto, podrían infraestimar el beneficio clínico de la quimioterapia (209).

Otros potenciales tratamientos de la anorexia/caquexia en cáncer son el cannabinoide anademida (210), el Ponalrestat, activador de la actividad enzimática lipoproteína lipasa (211), el agonista A del receptor de la IL-1 (212) o la IL-15 (213), pero no han sido testados aún en la clínica, ni comparados o asociados con acetato de megestrol.

Tabla 28. Posibles tratamientos (combinados o como agentes únicos) para la anorexia/caquexia para evaluar en ensayos clínicos futuros (*)

EPA + Talidomida
 EPA + Talidomida + BCAA
 Melatonina + EPA + Talidomida
 Acetato de megestrol + Melatonina
 Acetato de megestrol + Talidomida
 ATP + Talidomida
 ATP + Talidomida + EPA
 Melatonina + BCCA
 Acetato de megestrol + NSAID
 Acetato de megestrol + NSAID + EPA

(*) Tomado y adaptado de Mellar P. Davis. New drugs for the anorexia-cachexia syndrome. Current Oncology Reports 2002; 4:264-274.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La población de pacientes en cuanto a subtipo tumoral incluido en nuestro estudio es similar a la de la mayoría de los estudios llevados a cabo con acetato de megestrol en la anorexia-caquexia asociada a cáncer.

2. En nuestro estudio, 960 mg. /día de acetato de megestrol no fueron superiores en cuanto a la ganancia de peso, estímulo del apetito o ingesta calórica con respecto a la dosis de 480 mg. / día, si bien ambas dosis fueron superiores a placebo. Este hallazgo es similar a otros estudios de la literatura, en los cuales no se ha podido establecer una clara ventaja para las dosis más altas. Así, los meta-análisis efectuados hasta ahora no han puesto de manifiesto diferencias substanciales entre las dosis de 400-480 mg. /día frente a dosis iguales o superiores a 800 mg. /día, o entre dosis inferiores o superiores a 800 mg. /día.

3. En el presente estudio no se ha observado un impacto neto de la terapia con acetato de megestrol sobre la calidad de vida. Este hallazgo es concordante con los estudios publicados hasta ahora, en los que no se ha podido establecer un beneficio del acetato de megestrol sobre la calidad de vida, por lo que no debe recomendarse su uso en base al objetivo de mejorar la calidad de vida global.

4. El efecto placebo sobre el apetito, observado en nuestro estudio en la evaluación de las escalas analógicas visuales, es también un hallazgo similar encontrado en otros estudios con acetato de megestrol en la anorexia-caquexia cancerosa. Este hallazgo ha de ser tenido en cuenta para investigaciones futuras y enfatiza la necesidad del diseño con ensayos clínicos con grupo control en este campo.

5. La elevada tasa de pérdida de enfermos observada en nuestro estudio es similar a la observada en la mayoría de los estudios de la literatura.

Este dato ha de ser tenido en cuenta en los diseños de futuros estudios de investigación clínica.

6. La toxicidad observada en nuestro estudio se ajusta a lo que podría esperarse, confirmando otras observaciones en la literatura de que el acetato de megestrol se asocia a un perfil bajo de toxicidad. No obstante, se debe tener en cuenta que el acetato de megestrol puede tener efectos secundarios, como la trombosis venosa, edema periférico, impotencia en varones o insuficiencia suprarrenal. Con relación al edema, aunque referido como un efecto secundario asociado al uso de acetato de megestrol, el edema no fue significativamente más frecuente ni más pronunciado en los enfermos que recibieron acetato de megestrol respecto al placebo en nuestro estudio.

7. Acetato de megestrol, además de haber sido estudiado de manera extensa, ha sido comparado con otros agentes u estrategias farmacológicas. De los datos del presente estudio y del análisis de la literatura con el uso de acetato de megestrol se desprende que actualmente el tratamiento con acetato de megestrol es la mejor opción para el tratamiento de la anorexia/caquexia en cáncer.

8. Están justificadas futuras investigaciones con este fármaco ya que aún están por definir aspectos importantes con este tratamiento, como la dosis idónea, que no ha podido ser establecida, el momento más adecuado para el inicio del tratamiento o la duración del mismo. El conocimiento progresivo de los mecanismos moleculares y celulares que conducen a la caquexia en cáncer, que ha avanzado de una manera muy importante en los últimos 10 años, dirigirá el futuro desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas en este ámbito.

Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

1. Dewys WD, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69:491-497.
2. Plata-Salaman CR. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition*. 2000; 16: 1009-1012.
3. Plata-Salaman, CR. Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition* 1996; 12: 67-78.
4. MacDonald N. Suffering and dying in cancer patients: research frontiers in controlling confusion, cachexia, and dysnea. *West J Med* 1995; 163:278-286.
5. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV, et al. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 156-165.
6. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997; 315:1219-1222.
7. Warren S. The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932; 184: 610-613.
8. van Eys J. Nutrition and cancer: physiological interrelationships. *Annu Rev Nutr* 1985; 5:435-461.
9. Tamburini M, Brunelli C, Rosso S, et al. Prognostic value of quality of life scores in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 32-41.
10. Loprinzi CL, Laurie JA, Wieand HS, et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 601-607.

11. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:484-488.
12. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503-509.
13. Nixon DW. The value of parenteral nutritional support. *Cancer* 1986; 58: 1902-1903.
14. Klein S, et al. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. *Cancer* 1986; 58:1378-1386.
15. Position paper. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1989;110: 734-735.
16. Raiten DJ. Clinical trials for the treatment of secondary wasting and cachexia: selection of appropriate endpoints, May 22-23, 1997, Bethesda, MD. *Nutrition* 1999; 129:2235-2245.
17. Mac Donald N, Easson AM, Mazurak VC, et al. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 143-161.
18. Cohn SH, Gartenhaus W, Sawitsky A, et al. Compartmental body composition of cancer patient by measurement of total body nitrogen, potassium, and water. *Metabolism* 1981; 30:222-229.
19. Tisdale MJ. Loss of skeletal muscle in cancer: biochemical mechanisms. *Front Biosci* 2001; 6: D164-174.
20. Harvie M, Campbell I. Energy balance, cancer and the sympathetic nervous system. *Eur J Cancer* 2000; 36: 289-292.

21. Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997 ;13 :1-7.
22. Eden E, Edstrom S, Bennegard K, et al. Glucosa flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res* 1984; 44:1718-1724.
23. Argiles JM, Álvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17:477-498.
24. Glicksman AS, Rawson RW. Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. *Cancer* 1956; 9:1127-1134.
25. Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol* 2003; 1:159-168.
26. Stock MJ, Rothwell NJ. Brown adipose tissue and the response to overfeeding. *Biochem Soc Trans* 1986; 14: 239-240.
27. Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE, et al. Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68: 683-690.
28. Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutrition in Clinical Practice* 2005; 20:369-376.
29. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, et al. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379:739-742.
30. Williams A, Sun X, Fischer JE, et al. The expression of genes in the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway is increased in skeletal muscle from patients with cancer. *Surgery* 1999; 126:744-749.

31. Biolo G, Bosutti A, Iscra F, et al. Contribution of the ubiquitin-proteasome pathway to overall muscle proteolysis in hypercatabolic patients. *Metabolism* 2000; 49: 689-691.
32. Cabal-Manzano RBP, Torres-Duarte A, Marshall J, et al. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *Br J Cancer* 2004; 84:1599-1601.
33. Wigmore SJ, Todorov PT, Barber MD, et al. Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor. *Br J Surg* 2000;87:53-58.
34. Sonti G, Ilyn SE, Plata-Salaman CR. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. *Am J Physiol.* 1996;270: R1394-R1402.
35. Inui A. Cancer anorexia-caquexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Research* 1999; 59: 4493-4501.
36. Schwartz MW, Dallman MF, Woods SC. Hypothalamic response to starvation: implications for study of wasting disorders. *Am J Physiol*, 1995; 269: R949-R957.
37. Tisdale M. J. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1763-1773.
38. Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, et al. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58: 2359-2365.
39. Mellar P. Davis. New drugs for the anorexia-cachexia syndrome. *Current Oncology Reports* 2002; 4:264-274.

40. Ramos EJB, Suzuki S, Marks D, et al. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:427-434.
41. Spina M, Merlo-Pich E, Chan RK, et al. Appetite suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996; 273:1561-1564.
42. Mantovani G, Maccio A, Mura L, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2000; 78: 554-561.
43. Darling G, Fraker DL, Jensen JC, et al. Cachectic effects of recombinant human tumour necrosis factor in rats. *Cancer Res* 1990; 50:4008-4013.
44. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition* 1997; 13: 763-770.
45. Jagoe RT, Goldberg AL. What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:183-190.
46. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin-ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001;294:1704-1708.
47. Wyke SM, Tisdale MJ. NFkB mediates proteolysis-inducing factor inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle. *Br J Cancer* 2005; 92:711-721.
48. Guttridge DC, Mayo MW, Madris LV, et al. NFkB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and caquexia. *Science* 2000; 289:2363-2366.
49. Ladner KJ, Caliguri MA, Guttridge DC. Tumour necrosis factor-regulated biphasic activation of NFkB is required for cytokine-induced loss of skeletal muscle gene products. *J Biol Chem* 2003; 278:2294-2303.

50. Di Marco S, Mazroui R, Dallaire P, et al. NFkB mediated MyoD decay during muscle wasting requires nitric oxide synthase mRNA stabilization, HuR protein, and nitric oxide release. *Mol Cell Biol* 2005; 25:6533-6545.
51. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest* 2004;114:370-378.
52. Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al. The IGF-1/PI3k/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 2004; 14:395-403.
53. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004;117: 399-412.
54. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiological role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-1413.
55. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature (Lond.)* 1998; 395: 763-770.
56. Inui A. Feeding and body weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci* 1999; 62-67.
57. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387; 903-908.
58. Strobel A, Camoin TIL, Ozata M, et al. Leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-215.

59. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
60. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345.
61. Nazakato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
62. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2000; 2:551-560.
63. Sahu A, Kalra S. Neuropeptidergic regulation of feeding behavior, neuropeptide Y. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4:217-224.
64. Sonti G, Ilyn SE, Plata-Salaman CR. Neuropeptide Y blocks and reverses interleukin-1 beta-induced anorexia in rats. *Peptides* 1996; 17:517-520.
65. Wood SC, Seeley RJ, Porte D Jr, et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science (Washington DC)* 1998; 280: 1378-1383.
66. Bosaeous I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002; 132 (Suppl): S3465-S3466.
67. Gong DW, He Y, Karas M, et al. Uncoupling protein -3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta-3 adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997; 272:24129-24132.
68. Inui, A. Cancer anorexia-caquexia síndrome: current issues in research and management. *Ca Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.

69. Strasser F, Binswanger J, Cerny T. Fighting a losing battle: eating related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study. *Palliat Med* 2007; 21:129-137.
70. Feuz A, Rapin CH: An observational study of the role of pain control and food adaptation of elderly patients with terminal cancer. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 767-770.
71. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A: Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA* 1994; 272:1263-1266.
72. Plaisance L: The litany of the last meal. *Am J Nurs* 1997; 97:60-61.
73. Hawkins C. Anorexia and anxiety in advanced malignancy: the relative problem. *J Hum Nutr Diet* 2000; 13:113-117.
74. Oi-Ling K, Man-Wah DT, Kam-Hung DN. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. *Palliat Med* 2005; 19:228-233.
75. Tanghe A, Evers G, Parodaems R. Nurses' assessments of symptom occurrence and symptom distress in chemotherapy patients. *Eur J Oncol Nurs* 1998; 2:14-26.
76. Seligman PA, Regina F, Massey-Seligman EJ. Approach to the seriously ill or terminal cancer patient who has a poor appetite. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl 6): 33-34.
77. Tranmer JE, Heyland D, Dudgeon D, et al. Measuring the symptom experience in seriously ill cancer and noncancer hospitalized patients near the end of life with memorial symptom assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:420-429.

78. Morgan LR, Donley PJ, Savage J: High dose megestrol acetate (MA) in advanced breast cancer: Bioavailability, toxicity and response. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1983; 24: 134.
79. Adlerkreutz H, Eriksen PB, Christensen MS. Plasma concentrations of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate after single oral administration to healthy subjects. *J Pharm Biomed Anal* 1983;1(2):153-162.
80. Cooke BA, McDonald TJ, Vallance DK: Metabolism of 17 α -acetoxy-6-methyl-pregna-4,6-diene-3, 20-dione in the rat. *Biochem J* 1965;96:25P-26P.
81. Cooper JM, Jones HEH, Kellie AE. The metabolism of megestrol acetate (17 α -acetoxy-6-methyl-pregna-4, 6-diene-3, 20-Dione) in the rabbit. *Steroids* 1963; 6: 255-275.
82. Sandberg AA, Slaun-White WR: The metabolic fate of C14-progesterone in human subjects. *J Clin Endocrinol Metabo* 1958;18:253-265.
83. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000; 88 (4): 825-834.
84. Alexieva-Figus J: Megestrol Acetate in the treatment of metastatic breast cancer. Amsterdam, Décor Davids, 1984; pp 71-79.
85. McGuire WL, Cavalli F, Bonomi P, et al. Progestin therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6:213-220.
86. Tchekmedyian NS, Tait N, Aisner J, et al. Phase I/II trial of high dose (HD) megestrol acetate (MA) in breast cancer. *ProcASCO* 1986; 5:72.

87. Tchekmedyan NS, Tait N, Moddy M, et al. Weight gain with high dose (HD) megestrol acetate (MA): A possible treatment for cachexia. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1986; 27: 209.
88. Aisner J, Tchekmedyan NS, Tait N, et al. Studies of high-dose megestrol acetate: potential applications in cachexia. *Sem Oncol* 1988; 15 (2) (Suppl 1):68-75.
89. Gerlis L. Good clinical practice in clinical research. *Lancet* 1: 1008-1009, 1989.
90. Hvidberg EF. Good clinical practice: a way to better drugs. *British Medical Journal* 299: 580-581, 1989.
91. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: Issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 137-168.
92. De Wys WD. Anorexia as a general effect of cancer. *Cancer* 1979; 43: 2013-2019.
93. De Wys WD, Walters K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 1975; 36: 1888-1896.
94. Baum M, Priestman T, West RR, et al. A comparison of subjective responses in a trial comparing endocrine with cytotoxic treatment in advanced carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1980; 16 (suppl. 1): 223-226.
95. Cella, DF, Tulsky, DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncology*, 1990; 4: 29-38.
96. Tchekmedyan NS, Hickman M, Siau J, et al. treatment of cancer anorexia with megestrol acetate: impact on quality of life. *Oncology*, 1990; 4: 185-192.

97. Dixon WJ, Massey FJ, Jr. Introduction to statistical analysis. 4th edition. McGraw Hill, New York, 1983.
98. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965; 52:591-611.
99. Machin D, Campbell MJ (eds). Statistical tables for the design of clinical trials. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1987.
100. Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, Jennrich RI (eds.): BMDP Statistical Software Manual. Los Angeles, University California Press, 1990.
101. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-639.
102. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
103. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, et al. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 325-331.
104. Jatoi A, Daly BD, Hughes VA, et al. Do patients with non-metastatic non-small cell lung cancer demonstrate altered resting energy expenditure? *Ann Thorac Surg* 2001; 72:348-351.
105. Loprinzi CL, Ellison NM, Goldberg RM, et al. Alleviation of cancer anorexia and cachexia: studies of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group. *Semin Oncol* 1990; 17(6): 8-12.

106. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer* 1986; 58: 183-186
107. Bruera E. Pharmacological treatment of cachexia: any progress? *Support care Cancer* 1998; 6:109-113.
108. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. Pentoxifilline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2856-2859.
109. Maltin CA, Delday MI, Watson JS, et al. clenbuterol, a beta-adrenoceptor agonist, increases relative muscle strength in orthopaedic patients. *Clin Sci* 1993; 84: 651-654
110. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995; 1: 384-397.
111. Agteresch HJ, Dagnelie PC, Gaast A, et al. Randomized clinical trial of adenosine 5'-Triphosphate in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 321-328.
112. Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 1998; 55: 675-688.
113. McCarthy, HD, Crowder RE, Dryden S, et al. Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. *Eur J Pharmacol* 1994; 265:99-102.
114. Mateen F, Jatoi A. Megestrol acetate for the palliation of anorexia in advanced, incurable cancer patients. *Clinical Nutrition* 2006; 25:711-715.

115. Schmoll E, Wilke H, Thole R, et al. Megestrol acetate in cancer cachexia. *Semin Oncol* 1991; 18 (suppl 2): 32-34.
116. Vadell C, Seguí MA, Giménez-Arnau JM, et al. Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 347-351.
117. Beller E, Tattersall M, Lumley T, et al. Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer: A randomised placebo-controlled trial. Australasian megestrol acetate cooperative study group. *Ann Oncol* 1997; 8:277-283.
118. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, et al. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 1990; 66: 1279-1282.
119. Westman G, Bergman B, Albertsson M, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: A placebo-controlled, randomised multicentre trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 586-595
120. Bruera E, Ernst S, Hagen N, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patient with advanced cancer: A randomised, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998; 2: 74-78.
121. De Conno F, Martini C, Zecca E, et al. Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: a double-blind controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 1998; 34 (11):1705-1709.
122. Rowland KM, Loprinzi CL, Shaw EG, et al Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: A North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 135-141.

123. Feliu J, Gonzalez-Barón M, Berrocal A, et al. Usefulness of megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia. *Am J clin Oncol* 1992; 15: 436-440.
124. Tchekmedyian NS, Hickman M, Siau J, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992; 69:1268-1274.
125. McMillan DC, Simpson JM, Preston T, et al. Effect of megestrol acetate on weight loss, body composition and blood screen of gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr* 1994;13:85-89.
126. Erkurt E, Erkisi M, Tunali C. Supportive treatment in weight-losing cancer patients due to the additive adverse effects of radiation treatment and/or chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 431-438.
127. Gebbia V, Testa A. Prospective randomised trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1576-1580.
128. Fietkau R, Riepl M. Supportive treatment with megestrol acetate during radio (chemo) therapy. A randomised trial. *Strahlenther Onkol* 1996;172:162-168.
129. Heckmayer M, Gatzemeier U. Treatment of cancer weight loss in patients with advanced lung cancer. *Oncology* 1992; 49 (Suppl 2): 32-34.
130. Mc Quellon RP, Moose DB. Supportive use of megestrol acetate (MEGACE) with head/neck and lung cancer patients receiving radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1180-1185.
131. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Chochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue

2. Art. No.: CD004310. DOI:10.1002/14651858. CD004310.pub2 (<http://www.thecochranelibrary.com>)

132. Ruiz-García V, Juan O, Pérez-Hoyos S, et al. Megestrol acetate: a systematic review usefulness about the weight gain in neoplastic patients with cancer. *Medicina Clínica (Barc)* 2002; 119 (5): 12:213-225.

133. Muss H, Case D, Cates-Wilkie S, et al. High (HIMEG) vs standard doses (S-MEG) oral progestin therapy (Megestrol Acetate, Megace) for metastatic breast cancer (MBC): A phase III trial of the Piedmont Oncology Assn (POA). *Proc ASCO* 1989; 8:22.

134. Tchekmedyian NS, Tait N, Moody M, et al. High dose megestrol acetate: A possible treatment for cachexia. *JAMA* 1987; 257: 1195-1198.

135. Creagan ET, Ingle JN, Schutt AJ, et al. A prospective, randomized controlled trial of megestrol acetate among high-risk patients with resected malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 152-155.

136. Loprinzi CL, Michalack JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993; 11: 762-767.

137. Casado A, Peláez I, Díaz-Rubio E, et al. Randomised phase II trial of two dose level of megestrol acetate versus placebo for the treatment of anorexia and cachexia in patients with advanced locoregional or metastatic cancer. Twelfth International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 4-7 February, 2002; pg. 239-240 (Miscellaneous).

138. López AP, Figuls MR, Cuchi GU, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:360-369.

139. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1127-1132.
140. Gough IR, Furnival CM, Schilder L, et al. Assessment of the quality of life of patients with advanced cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 1: 1161-1165.
141. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994; 12: 213-225.
142. Dahele M, Fearon KCH. Research methodology: cancer cachexia syndrome. *Palliative Medicine* 2004; 18:409-417.
143. Von Roenn JH, Arstromg D, Kotler DP, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121:393-399.
144. Maltoni, M, Nanni O, Scarpi E, et al. High dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12; 289-300.
145. Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, et al. On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2930-2932.
146. Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, et al. On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2003; 21(Suppl. 9): 79-81.
147. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi ChL, et al. Dronabinol versus Megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:567-573.

148. Ribaud JM, Cella D, Hahn EA, et al. Re-validation and shortening of the functional assessment of anorexia/cachexia therapy (FAACT) questionnaire. *Qual Life Res* 2001; 9:1137-1146.
149. Parnes HL, Conaway M, Aisner J, et al. Megestrol acetate for the treatment of cachexia in patients with advanced lung or colorectal cancer. *Cancer Ther* 1999; 2: 75-82.
150. Sloan JA, Loprinzi CL, Kuross SA, et al. Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3662-3673.
151. Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993; 11:152-154.
152. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, et al. Magnitude of body cell mass depletion and timing of death from wasting AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 444-447.
153. Koch J. The role of body composition measurements in wasting syndromes. *Sem Oncol* 1998; 25:12-19.
154. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, et al. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer* 2003; 46:148-157.
155. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15:443-450.

156. Cruz JM, Muss HG, Brocksmidt JK, et al. Weight changes in women with metastatic breast cancer treated with megestrol acetate: A comparison of standard versus high dose therapy. *Semin Oncol* 1990; 17: 63-67.
157. Simons JP, Schols AJWJ, Hoefnagels JMJ, et al. Effects of medroxyprogesterona acetate on food intake, body composition and resting energy expenditure in patients with advanced non-hormone sensitive cancer. *Cancer* 1998; 82:553-560.
158. Reitmeier M, Hartenstein RC: Megestrol acetate and determination of body composition by bioelectrical impedance analysis in cancer cachexia. *Proc ASCO* 1990; 9:325.
159. Simons JP, FHA, Aaronson NK, Vantsteenkiste JF, et al. Effects of medroxyprogesterona acetate on appetite, weight and quality of life in advance-stage, non-hormone sensitive cancer: A placebo controlled multicentre study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1077-1084.
160. Femia RA, Goyette RE. The science of megestrol acetate delivery: potential to improve outcomes in cachexia. *Biodrugs* 2005; 19:179-187.
161. Jatoi A, Egner J, Loprinzi CL, et al. Investigating the utility of serum cytokine measurements in a multi-institutional cancer anorexia/weight loss trial. *Support Care Cancer* 2004; 12:640-644.
162. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer/anorexia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3299-3306.
163. Mantovani G, Maccio A, Massa E, et al. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001; 61(4): 499-514.

164. Nelson KA. Modern management of the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Curr Pain Head Reports* 2001; 5: 250-6.
165. Downer S, Joel S, Allbright A, et al. A double blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia. *Br J Cancer* 1993; 67: 1102-1105.
166. Kornek GV, Schenk T, Ludwig H, et al. Placebo-controlled trial of medroxyprogesterone acetate in gastrointestinal malignancies and cachexia. *Onkologie* 1996; 82: 1127-1132.
167. Neri B, Garosi VL, Intini C, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncologic patients: a multicéntrico cooperative study. *Anticancer Drugs* 1997; 8 (5):459-465.
168. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000;16: 843-857.
169. Pawlowski GJ. Cyproheptadine: weight gain and appetite stimulation in essential anorexic adults. *Curr Ther Res* 1975; 18:673-678.
170. Kardinal C, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990: 2657-2662.
171. Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol* 2000; 1: 138-47.
172. Moertel CG, Kvols LK, Rubin J. A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumour and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer* 1991; 67: 33-36.

173. Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, et al. Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer* 1999; 86:684-688.
174. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-825.
175. Mantovani G, Maccio A, Lai P, et al. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Sem Oncol* 1998; 553-560.
176. Boddaert MSA, Gerritsen WR, Pinedo HM. On our way to targeted therapy for cachexia in cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 335-340.
177. Argiles J, Meijssing S, Pallares-Trujillo J, et al. Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001; 21:83-101.
178. Izeboud C, Monshouwer M, van Miert A, et al. The beta-adrenoreceptor agonist clenbuterol is a potent inhibitor of the LPS-induced production of TNF- α and IL-6 in vitro and in vivo. *Inflamm Res* 1999; 48:497-502.
179. Hyltander A, Svaninger G, Lundholm K. The effect of clenbuterol on body composition in spontaneously eating tumour bearing mice. *Biosci Rep* 1993; 13: 325-331.
180. Haslett PA. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Sem in Oncol* 1998; 25(suppl 6): 53-57.
181. Kahn ZH, Simpson E, Cole AT, et al. Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 677-682.

182. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1340-1343.
183. Futagmi M, Satos S, Sakamoto T, et al. Effects of melatonin on the proliferation and cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) sensitivity of cultured human ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2001; 82:544-549.
184. Lissoni P, Barni S, Tancini G, et al. Role of the pineal gland in the control of macrophage functions and its possible implication in cancer: a study of interactions between tumour necrosis factor alfa and the pineal hormone melatonin. *J Biol Regul Homeost Agents* 1994; 8:126-129.
185. Lissoni P, Barni S, Mandala M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumours patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1688-1692.
186. Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzola A. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *J Pineal Res* 1997; 23:15-19.
187. Jho D, Babcock TA, Helton WS, et al. Omega-3 fatty acids: implications for the treatment of tumour-associated inflammation. *Am Surg* 2003;69:32– 6.
188. Tisdale MJ. The 'cancer cachectic factor.' *Support Care Cancer* 2003;11:73–78.
189. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 129–34.

190. Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Moses AAG, et al. Effect of a protein and energy dense n₃ fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomized double blind trial. *Gut* 2003; 52:1479–86.
191. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi Ch L, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus versus both for patients with cancer-associated wasting: A North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada Collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2469-2476.
192. Jatoi A, Jett JR, Sloan J, et al. A pilot study on safety and pharmacokinetics of infliximab for the cancer anorexia/weight loss syndrome in non-small-cell lung cancer patients. *Support Care Cancer* 2004; 12: 859–63.
193. Chen HC, Leung SW, Wang CJ, et al. Effect of megestrol acetate and prepulsid on nutritional improvement in patients with head and neck cancers undergoing radiotherapy. *Radiothe Oncol* 1997; 43:75-79.
194. Batterham MJ, Garsia R. A comparison of megestrol acetate, nandrolone decanoate and dietary counselling for HIV associated weight loss. *Int J Androl* 2001; 24:232-240.
195. Lundholm K, Gehlin J, Hyltander A, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumours. *Cancer Res* 1994; 54: 5602-5606.
196. Wigmore S, Falconer J, Plester C, et al. Ibuprofen reduces energy expenditures and acute phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995; 72:185-188.

197. Hyltander A, Korner U, Lunholm K: Evaluation of mechanisms behind elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:46-52.
198. Barber M, Ross J, Fearon K: Disordered metabolic response with cancer and its management. *World J Surg* 2000; 24:681-689.
199. Akamizu T, Kangawa K. emerging results of anticatabolic therapy with ghrelin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:278-283.
200. García JM, García-Touza M, Hijazi RA, et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2920-2926.
201. Tayek J, Brasel J. Failure of anabolism in malnourished cancer patients receiving growth hormone: a clinical research centre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2082-2087.
202. Cai D, Frantz JD, Tawa NE, et al. IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell* 2004; 119:285-298.
203. Wyke SM, Russell ST, Tisdale MJ. Induction of proteasome expression in skeletal muscle is attenuated by inhibitors of NF κ B activation. *Br J Cancer* 2004;91:1742-1750.
204. Kuroda K, Horiguchi Y, Nakashima J, et al. Prevention of cancer cachexia by a novel nuclear factor κ B inhibitor in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11: 5590-5594.
205. Ishiko O, Sumi T, Yoshida H, et al. Anemia-inducing substance is related to elimination of lipolytic hyperactivity by cyclic plasma perfusion in human cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2000; 37:169-172.

206. Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, et al. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* 1996; 12:706-710.
207. Eda H, Tanaka Y, Ishitsuka H. 5'-deoxy-5-fluorouridine improves cachexia by a mechanism independent of its antiproliferative action in colon 26 adenocarcinoma-bearing mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;29:1-6.
208. Tanaka Y, Eda H, Fujimoto K, et al. Anticachectic activity of 5'-deoxy-5-fluorouridine in a murine tumor cachexia model, colon 26 adenocarcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 4528-4532.
209. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? *Lung Cancer* 2001; 32:213-226.
210. Hao S, Avraham Y, Mechoulam R, et al. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 392:147-156.
211. Kawamura I, Lacey E, Yammamoto N, et al. Ponalrestat, an aldose reductase inhibitor, inhibits cachexia syndrome induced by colon 26 adenocarcinoma in mice. *Anticancer Res* 1999; 19:4105-4112.
212. Josephs M, Solorzano C, Taylor M, et al. Modulation of the acute phase response by altered expression of the IL-1 type 1 receptor or IL-1ra. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: R824-R830.
213. Lopez-Soriano J, Costello P, Busquets S, et al. Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats. *Br J Cancer* 2000; 83: 526-531.